ARTUR JEŻEWSKI

INDUKCJA ASYMETRYCZNA W REAKCJI ENOWEJ ORAZ [4+2]CYKLOADDYCJI Z UDZIAŁEM (2R)-N-GLIOKSYLOILOBORNANO-10,2-SULTAMU

Praca przedstawiona Radzie Naukowej
Instytutu Chemii Organicznej
Polskiej Akademii Nauk
w celu uzyskania stopnia
doktora nauk chemicznych
Promotor:
Prof. dr hab. Janusz Jurczak

WARSZAWA 1995

Serdeczne podziękowania za opiekę, pomoc oraz twórcze dyskusje w trakcie realizacji niniejszej pracy składam promotorowi Panu Profesorowi Januszowi Jurczakowi

Rodzicom

Praca ta została wykonana w latach 1990-94 w Instytucie Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk

Część wyników niniejszej pracy była prezentowana w formie komunikatow na konferencjach;

T. Bauer, A. Jeżewski, J. Jurczak
(2R)-N-glyoksyloylbornane-10,2-sultam: an excellent dienophile for enantioselective synthesis of carbohydrates
XVI International Carbohydrate Symposium, Paris, 5.07-10.07.1992
abstrakt nr A-066

T. Bauer, A. Jeżewski, J. Jurczak
(2R)-N-glioksyloilobornano-10,2-sultam jako wysoce stereoselektywny heterodienofil w reakcji Dielsa-Aldera.
II Ogólnopolskie Sympozjum Chemii Organicznej, Arturówek k/ Łodzi, 3.06-4-06.1993, plakat nr P-25

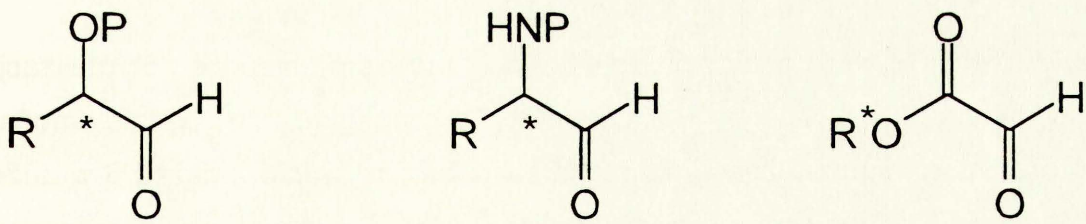
SPIS TREŚCI

Wykaz skrótów stosowanych w tekście:

Ac	- acetyl
Bn	- benzyl
BMS	- kompleks borowodoru z siarczkiem dimetylu
Bu	- butyl
Bu^t	- *tert*-butyl
Boc	- *tert*-butyloksykarbonyl
Boc_2O	- diwęglan *tert*-butylu
DBU	- diazabicyklo[5.4.0]undecen-7
DEAD	- azodikarboksylan dietylowy
DME	- dimetoksyetan
DMAP	- 4-dimetyloaminopirydyna
DMF	- N,N-dimetyloformamid
DMS	- siarczek dimetylu
DMSO	- dimetylosulfotlenek
Et	- etyl
$Eu(fod)_3$	-tris-(6,6,7,7,8,8,8-heptafluoro-2,2-dimetylo-3,5-oktanodionato)europ
LAH	- glinowodorek litu
Me	- metyl
NaNp	- naftalenosód
NMO	- monohydrat N-tleneku-N-metylomorfoliny
PCC	- chlorochromian pirydyniowy
Ph	- fenyl
Pht	- ftaloil
PPTS	- p-toluenosulfonian pirydyny
Py	- pirydyna
Pr^i	- izopropyl
TBDMS	- ugrupowanie *tert*-butylodimetylosililowe
TEA	- trietyloamina
TFA	- kwas trifluorooctowy
TfOH	- kwas trifluorometanosulfonowy
THF	- tetrahydrofuran
$ThxBH_2$	- teksylowy boran
TIPS	- ugrupowanie triizopropylosililowe
TLC	- chromatografia cienkowarstwowa
TMS	- ugrupowanie trimetylosililowe
p-TosOH	- kwas p-toluenosulfonowy
TPP	- trifenylofosfina

I. ZAŁOŻENIA I CEL PRACY

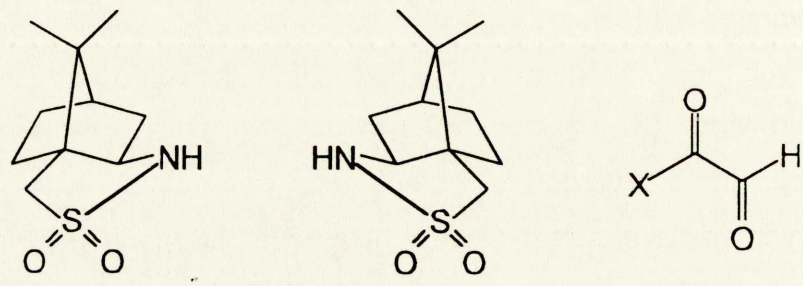
Jednym z głównych kierunków badawczych Zespołu VIII IChO PAN, w którym wykonałem swoją pracę doktorską, są studia nad syntezą asymetryczną z udziałem chiralnych związków karbonylowych. Najintensywniej badane były α-hydroksy-(**1**)[1,2] i α-aminoaldehydy (**2**),[3-8] zarówno pod kątem ich efektywności w procesie 1,2-indukcji asymetrycznej jak i ich użycia w docelowych stereokontrolowanych syntezach produktów naturalnych. Innymi obiektami badań stereochemicznych prowadzonych w Zespole VIII były optycznie czynne estry kwasu glioksalowego (**3**), szczególnie użyteczne jako heterodienofile w [4+2]cykloaddycji, której wysoce uporządkowany stan przejściowy pozwalał oczekiwać dobrych diastereoselektywności. Jednakże badania [4+2]cykloaddycji z udziałem optycznie czynnych glioksalanów [9] (estru R-(-)-mentylu, a także innych prostych chiralnych alkoholi) wykazały, że w reakcjach niekatalizowanych, nawet w warunkach wysokociśnieniowych,[10] usytuowanie układu indukującego w pozycji γ do reagującej grupy karbonylowej nie zapewnia wysokiej indukcji asymetrycznej.



1 2 3

Przed 10 laty, Oppolzer ze współpracownikami[11] wprowadzili nowy, efektywny chiralny układ indukujący (pomocnik chiralny) - (2R)-(-)-bornano-10,2-sultam (**4**). Obecnie, równie łatwo dostępny jest jego (2S)-(+)-enancjomer **5**. Autorzy szwajcarscy szeroko zbadali użyteczność tego pomocnika chiralnego w syntezie i wykazali jego wyjątkową efektywność w indukcji asymetrycznej dla szeregu ważnych reakcji organicznych.[12-14] Fakty te zwróciły naszą uwagę na

możliwość zastosowania enancjomerycznych bornano-10,2-sultamów **4** i **5**, jako układów indukujących w reakcji hetero-Dielsa-Adlera. W tym celu opracowana została metoda otrzymywania (2R)-N-gliksyloilobornano-10,2-sultamu (**6**).[15] Związek **6** okazał się skutecznym heterodienofilem, zapewniającym bardzo wysoką indukcję asymetryczną w reakcji z 1-metoksybutadienem-1,3.[15,16]



(2R)-**4** $[X_RH]$ (2S)-**5** $[X_SH]$ **6**

Te ciekawe wstępne wyniki skierowały moje zainteresowania na zbadanie możliwości szerszego wykorzystania N-gliksyloilobornano-10,2-sultamu (**6**) w stereokontrolowanej syntezie organicznej.

W pierwszej fazie realizacji projektu, postanowiłem zająć się optymalizacją syntezy N-gliksyloilobornano-10,2-sultamu (**6**) oczekując, że będzie można opracować metodę pozwalającą na powtarzalne otrzymywanie związku **6** w dużej skali. Kolejnym zadaniem było wszechstronniejsze i głębsze zbadanie reakcji heterodienofila **6** z 1-metoksybutadienem-1,3, a w konsekwencji znalezienie warunków do otrzymywania właściwego, z punktu widzenia syntezy naturalnych cukrów, diastereoizomeru cykloadduktu w postaci optycznie czystej. Rozwiązanie tego problemu miało pozwolić na zaprojektowanie i zrealizowanie totalnej syntezy optycznie czynnej purpurozaminy C, składnika antybiotyku gentamycyny C_{1a}.

Równolegle zaplanowałem badania nad użyciem związku **6** w dwóch innych ważnych reakcjach organicznych - cyklokondensacji z dienami Danishefsky'ego oraz reakcji enowej. W pierwszym przypadku chciałem uzyskać możliwość porównania indukcji asymetrycznej z wynikami otrzymanymi dla [4+2]cykloaddycji. Wydawało mi się to ważne ze względu na komplementarność

tych dwóch reakcji oraz na rozszerzenie możliwości wyboru metodyki przy planowaniu syntez docelowych.

W przypadku reakcji enowej czynnikiem inicjującym moje zainteresowanie była, z jednej strony ciekawość czy bornano-10,2-sultam będzie równie efektywnym układem indukującym w pericyklicznych procesach o wyższej entropii w porównaniu z [4+2]cykloaddycją, z drugiej zaś możliwość otrzymania interesujących optycznie czynnych syntonów.

Oczywiście przedstawione wyżej plany badawcze nie wyczerpują wszystkich potencjalnych możliwości zastosowania N-glioksyloilobornano-10,2-sultamu (**6**) w stereokontrolowanej syntezie. Np. addycje metaloorganiczne do grupy aldehydowej związku **6** wydawały się również obiecujące, a wstępne pozytywne wyniki badań w tym zakresie są bardzo zachęcające.

II. PRZEGLĄD LITERATUROWY

CHIRALNE ESTRY KWASU GLIOKSALOWEGO W SYNTEZIE ASYMETRYCZNEJ

II.1. Wprowadzenie

Współczesna chemia organiczna charakteryzuje się dynamicznym rozwojem stereokontrolowanej syntezy złożonych cząsteczek.[4,17] Szczególny nacisk kładzie się na totalne syntezy produktów naturalnych, które umożliwiają wszechstronny rozwój metodologii i jednocześnie dają szansę na szybką i jednoznaczną weryfikację użyteczności nowych metod. Prawie wszystkie procesy występujące w naturze prowadzą do enancjomerycznych produktów (100% czystości optycznej). Są to zatem reakcje syntezy asymetrycznej biegnące z ilościową wydajnością optyczną co jest powodem, że cała przyroda ożywiona zbudowana jest prawie wyłącznie ze związków enancjomerycznie czystych. W laboratoriach chemicznych na całym świecie próbuje się powtórzyć to, co przyroda opanowała do perfekcji, a więc zrealizować syntezę asymetryczną dającą produkty o najwyższych czystościach optycznych.

Pierwszą definicję syntezy asymetrycznej podał Markwald w 1904 r.[18] *"Syntezy asymetryczne są to reakcje, w których ze związków symetrycznych powstają optycznie czynne substancje w wyniku przejściowego użycia optycznie czynnych reagentów, przy czym wykluczone są jakiekolwiek procesy analityczne".* Ostatnia uwaga odnosi się do kinetycznego rozdziału racematu, który nie jest według Markwalda syntezą asymetryczną.[19] Przytoczona definicja nie jest zbyt ścisła. Istnieje przecież wiele związków symetrycznych, które wykazują czynność optyczną. Definicja Markwalda sugeruje również, że chiralny reagent indukujący czynność optyczną powinien być usunięty z produktu reakcji, co nie zawsze jest możliwe.

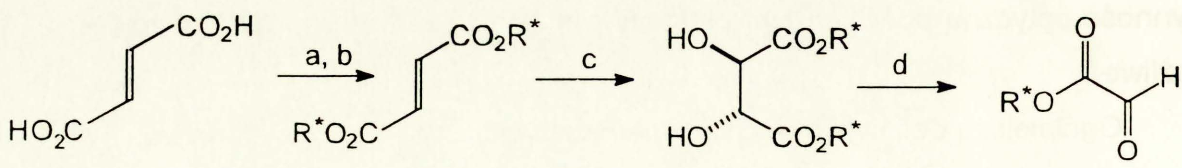
Ogólniejszą definicję reakcji asymetrycznych podali Mosher i Morrison:[20] *"Reakcją asymetryczną jest każda reakcja przekształcająca centrum prochiralne w nowe centrum chiralności, o ile oba diastereoizomeryczne produkty powstają w nierównych ilościach".* Definicja ta ani słowem nie wspomina o czynności optycznej. Należy zauważyć iż nawet reakcje z udziałem związków racemicznych,

prowadzące do diastereoizomerycznych produktów w nierównych ilościach, można zgodnie z tą definicją traktować jako syntezę asymetryczną. Praktycznie jednak, realizacja indukcji asymetrycznej wiąże się z koniecznością używania chiralnych nieracemicznych substratów, reagentów lub katalizatorów, w tym przede wszystkim związków pochodzących ze źródeł naturalnych.

W niniejszym przeglądzie chciałbym przedstawić stan wiedzy w zakresie indukcji asymetrycznej z użyciem chiralnych glioksalanów. Zainteresowanie estrami kwasu glioksalowego w syntezie organicznej obserwuje się już co najmniej od 30 lat. Glioksalany achiralnych alkoholi były szeroko używane w następujących typach reakcji: [4+2]cykloaddycja,[21-23] fotochemiczna [2+2]cykloaddycja,[24] reakcja enowa,[25-26] addycje związków metaloorganicznych do grupy karbonylowej[27] oraz reakcja Friedela-Craftsa.[28] Wszystkie te typy reakcji z użyciem chiralnych glioksalanów zostaną omówione w poszczególnych rozdziałach przeglądu.

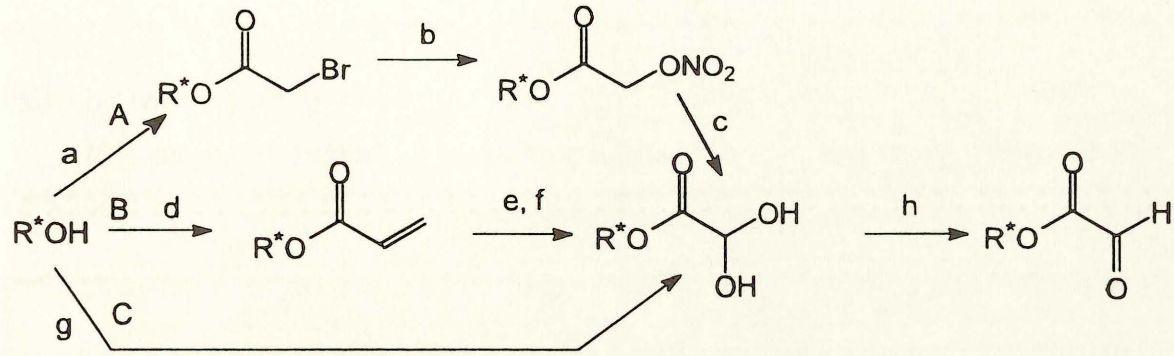
II.2. Metody otrzymywania chiralnych glioksalanów.

Reakcja utleniającego rozszczepienia estrów kwasu winowego była od dawna preparatywną metodą otrzymywania achiralnych glioksalanów.[29] Klasycznym przykładem wykorzystania tej reakcji jest otrzymywanie glioksalanu butylu z (+)-winianu dibutylu, przy użyciu czterooctanu ołowiu w roztworze benzenowym.[30] Ostatnio zmodyfikowano tę metodę w celu otrzymywania chiralnych glioksalanów (Schemat 1).[31] Wadą tej metody jest konieczność ścisłego przestrzegania ilości dodanego kwasu w przeciwnym bowiem razie produkty reakcji ulegają dalszemu utlenieniu.



Schemat 1. Odczynniki: a) $SOCl_2$; b) R^*OH; c) $KMnO_4$; d) H_5IO_6.

Inne dogodniejsze sposoby otrzymywania chiralnych glioksalanów przedstawia Schemat 2.



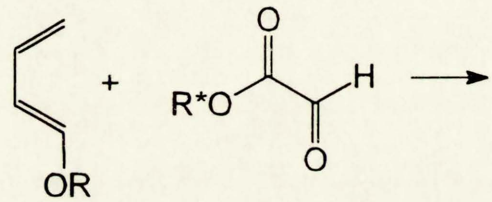
Schemat 2. Odczynniki: a) $ClOCCH_2Br$; b) $AgNO_3$, MeCN; c) AcONa, Me_2SO; d) $ClOCCH{=}CH_2$; e) O_3; f) Me_2S; g) $HO_2CCH(OH)_2$; h) ΔT

Pierwsza metoda (A),[32] polega na przekształceniu chiralnego bromooctanu w odpowiedni azotan,[33] który w łagodnych warunkach eliminuje jon azotynowy i daje z dobrą wydajnością krystaliczny hydrat chiralnego glioksalanu. Metoda ta jest obecnie szeroko stosowana do otrzymywania chiralnych glioksalanów.[34,35] Druga metoda (B) oparta jest na ozonolizie łatwo dostępnych chiralnych akrylanów.[34,36] Trzecia metoda (C) to bezpośrednia estryfikacja kwasu glioksalowego odpowiednim chiralnym alkoholem.[34] Korzystając z powyższych metod otrzymano wiele chiralnych glioksalanów z dobrymi wydajnościami.[34-36] Glioksalany nie są związkami trwałymi, a możliwość otrzymania trwałych krystalicznych hydratów jest dużą zaletą wyżej opisanych syntez. Bezpośrednio przed reakcją glioksalan jest zwykle uwalniany z odważonej ilości hydratu na drodze termicznej dehydratacji.

II.3. Reakcje chiralnych glioksalanów

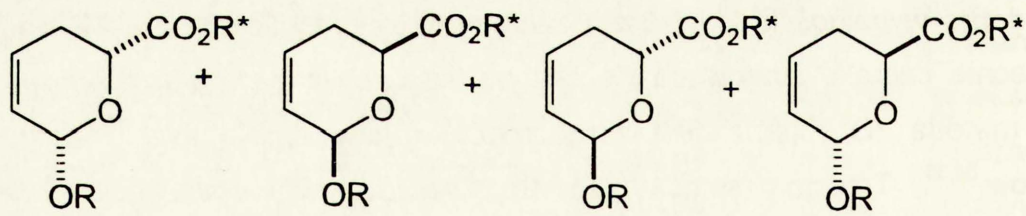
II.3.1. Reakcja Dielsa-Aldera

Reakcja hetero-Dielsa-Aldera z użyciem chiralnych glioksalanów po raz pierwszy była badana przez Jurczaka i Zamojskiego[9] (Schemat 3, Tabele 1-3).



7a - R=Me
b - R=Et
c - R=Pr^n
d - R=Bu^n

3a - R=(R)-mentyl
b - R=(R)-bornyl
c - R=(R)-2-oktyl
d - R=(S)-2-oktyl
e - R=(R)-2,2-dimetylo-3-butyl
f - R=(S)-2,2-dimetylo-3-butyl



(2S,6R)-**8** (2R,6S)-**9** (2R,6R)-**10** (2S,6S)-**11**

a R=Me, R*=(R)-mentyl
b R=Et, R*=(R)-mentyl
c R=Pr^n, R*=(R)-mentyl
d R=Bu^n, R*=(R)-mentyl
e R=Me, R*=(R)-bornyl
f R=Me, R*=(R)-2-oktyl
g R=Me, R*=(S)-2-oktyl
h R=Me, R*=(R)-2,2-dimetylo-3-butyl
i R=Me, R*=(S)-2,2-dimetylo-3-butyl

Schemat 3. Warunki reakcji podano w Tabelach 1-4.

Autorzy ci badali indukcję asymetryczną w reakcji hetero-Dielsa-Aldera z uwzględnieniem wpływu grupy alkilowej R w dienie **7** (Tabela 1), ugrupowania chiralnego R* w dienofilu **3** (Tabela 2) oraz rozpuszczalnika (Tabele 1-3). Wyniki pokazane w Tabelach 1-3 zawierają wydajności reakcji, proporcje izomerów *cis* i *trans*, nadmiar diastereoizomeryczny (d.e.) oraz konfigurację absolutną na nowoutworzonym centrum chiralności C-6.

TABELA 1. Indukcja asymetryczna w reakcji **3a** z **7a-d**

	Dien	Rozpuszczalnik	Wyd.[%]	*cis:trans* **8+9/10+11**	Konf.abs.	d.e.[%]
1	**7a**	CH_2Cl_2	90	64:36	S	5.7
2	**7b**	CH_2Cl_2	90	61:39	S	5.5
3	**7c**	CH_2Cl_2	86	63:37	S	6.0
4	**7d**	CH_2Cl_2	85	64:36	S	5.1
5	**7a**	C_6H_6	66	53:47	R	5.2
6	**7b**	C_6H_6	60	58:42	R	3.0
7	**7c**	C_6H_6	55	59:41	R	3.5
8	**7d**	C_6H_6	59	59:41	R	3.1

W reakcji glioksalanu (R)-mentylowego (**3a**) z 1-alkoksybutadienami-1,3 (**7a-d**) uzyskano we wszystkich przypadkach wysokie wydajności (lepsze w chlorku metylenu niż w benzenie), przy czym w przewadze powstawały zawsze diastereoizomery *cis* (**8** i **9**). We wszystkich czterech przypadkach indukowała się taka sama konfiguracja na C-6 (S w CH_2Cl_2 i R w C_6H_6). Fakt, że wartości d.e. w obu seriach rozpuszczalnikowych były zbliżone dowodzi małego wpływu wielkości podstawnika alkoksylowego w dienie na indukcję asymetryczną.

TABELA 2. Indukcja asymetryczna w reakcji **3a-f** z **7a**

	Dienofil	Rozpuszczalnik	Wyd. [%]	*cis:trans* **8+9/10+11**	Konf.abs.	d.e. [%]
1	**3a**	CH_2Cl_2	90	64:36	S	5.7
2	**3b**	CH_2Cl_2	77	70:30	S	3.0
3	**3c**	CH_2Cl_2	71	60:40	S	1.5
4	**3d**	CH_2Cl_2	76	58:42	R	1.7
5	**3e**	CH_2Cl_2	80	60:40	R	0.4
6	**3f**	CH_2Cl_2	75	66:34	S	0.6
7	**3a**	C_6H_6	66	53:47	R	5.2
8	**3b**	C_6H_6	61	56:44	R	3.1
9	**3c**	C_6H_6	52	54:46	R	1.5
10	**3d**	C_6H_6	54	54:46	S	1.4
11	**3e**	C_6H_6	60	60:40	R	4.3
12	**3f**	C_6H_6	58	61:39	S	6.6

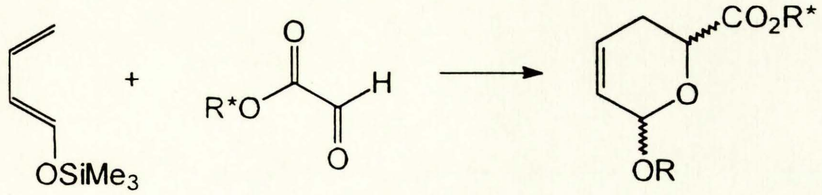
Uwzględniając te same co poprzednio warunki, badano reakcję dienu **7a** z glioksalanami różnych chiralnych alkoholi (**3a-f**). Zaobserwowano podobnie dobre wydajności produktów oraz przewagę izomerów *cis*. Wartości d.e. dla reakcji prowadzonych w CH_2Cl_2 układały się w następującej kolejności użytych ugrupowań indukujących: (R)-mentyl > (R)-bornyl > (R)- i (S)-oktyl > (R)- i (S)-2,2-dimetylo-3-butyl. Dla reakcji prowadzonych w benzenie porządek ten został zaburzony dobrymi wynikami uzyskanymi dla glioksalanów **3e** i **3f**.

TABELA 3. Wpływ rozpuszczalnika na indukcję asymetryczną w reakcji **3a** z **7a**

Lp.	Rozpuszczalnik	Wyd. [%]	*cis:trans* **8+9/10+11**	Konf.abs.	d.e. [%]
1	C_6H_6	66	53:47	R	5:2
2	CCl_4	84	62:38	R	1.1
3	$CHCl_3$	89	64:36	S	13.0
4	CH_2Cl_2	90	64:36	S	5.7

Wpływ rozpuszczalnika na indukcję asymetryczną badano wykorzystując reakcję **3a** z **7a**. Stwierdzono, że zmiana rozpuszczalnika nie wpływała zasadniczo na wydajność reakcji oraz proporcję izomerów *cis* i *trans*. Wydajności optyczne zależały wyraźnie od użytego rozpuszczalnika i wahały się w granicach od 1.1% dla CCl_4 do 13% dla $CHCl_3$ i co ważniejsze dla CH_2Cl_2 i $CHCl_3$ konfiguracja centrum C-6 była przeciwna (S) do tej otrzymanej w reakcji prowadzonej w benzenie i CCl_4 (R). Wyniki te powtórzyły się dla serii badań (w CH_2Cl_2 i C_6H_6), których rezultaty przedstawione są w Tabelach 1 i 2.

Červinka i współpracownicy[37] badali indukcję asymetryczną w reakcji 1-trimetylosililoksybutadienu-1,3 (**7e**) z glioksalanem (R)-mentylu (**3a**) i (R)-8-fenylomentylu (**3g**) (Schemat 4). Wyniki indukcji otrzymane w tej pracy, pokazane w Tabeli 4, są zbieżne z omówionymi wyżej z wyjątkiem przewagi diastereoizomerów *trans* nad *cis* oraz zwiększenia diastereoselektywności w przypadku użycia bardziej efektywnego pomocnika chiralnego jakim z oczywistych powodów jest 8-fenylomentol w porównaniu z mentolem.



7e **3a** **8j** + **9j** + **10j** + **11j**

g R*= (S)-8-fenylomentyl **8k** + **9k** + **10k** + **11k**

Schemat 4. Warunki reakcji: C_6H_6, RT.

TABELA 4. Indukcja asymetryczna w reakcji **3a** i **3g** z **7e**

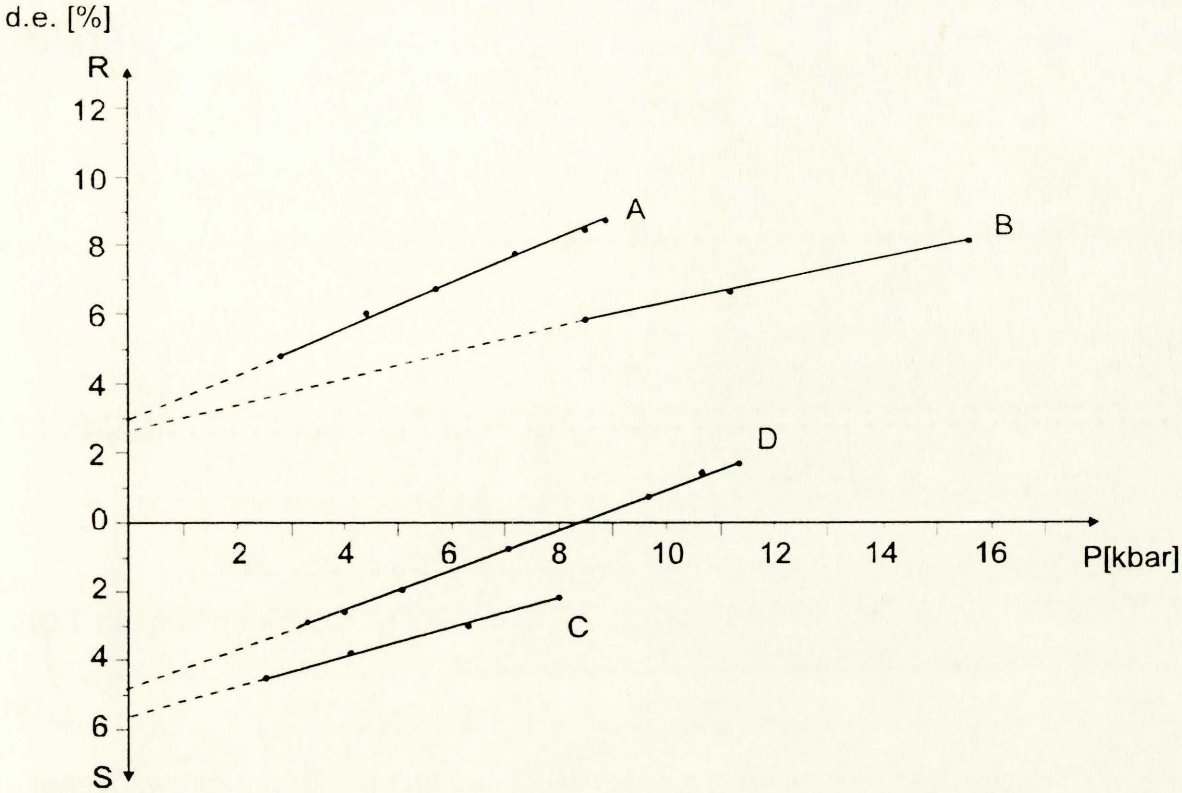
	Dienofil	Rozpuszczalnik	Wyd. [%]	*cis:trans* **8+9/10+11**	Konf.abs.	d.e. [%]
1	**3a**	CCl_4	50	19:81	R	14.0
2	**3a**	C_6H_6	98	36:64	R	12.0
3	**3g**	CCl_4	40	2:98	S	36.0
4	**3g**	C_6H_6	52	24:76	S	20.0

Ponieważ otrzymane w warunkach termicznych indukcje asymetryczne były niskie, postanowiono w celu ich poprawy zastosować technikę wysokich ciśnień.

Jak wiadomo wpływ ciśnienia na reakcję organiczną przejawia się w następujących aspektach:

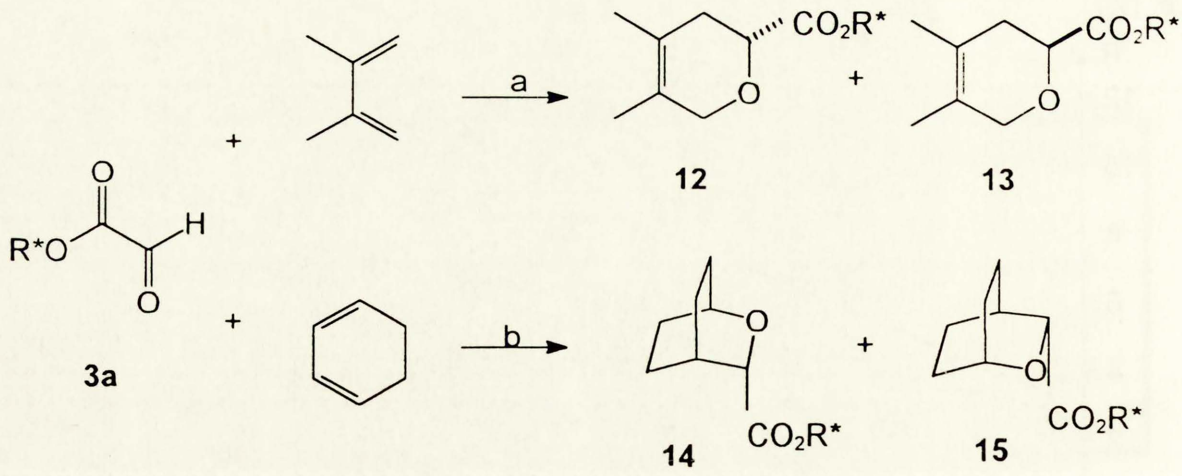
- przyspieszenie szybkości reakcji,
- zmiany równowagi reakcji,
- zmiany stereochemicznego przebiegu reakcji.

W związku z tym postanowiono zbadać wpływ wysokiego ciśnienia na reakcję glioksalanu mentylowego (**3a**) z 1-metoksybutadienem-1,3 (**7a**). Wyniki tych badań przeprowadzonych w czterech różnych rozpuszczalnikach przedstawione są na Rysunku 1.[38]



Rysunek 1. Zależność wydajności optycznej od ciśnienia w reakcji **3a** z **7a** prowadzonych w toluenie (A), eterze dietylowym (B), chlorku metylenu (C) i heksanie (D).

W przypadku użycia toluenu i eteru dietylowego jako rozpuszczalników wpływ ciśnienia jest zgodny z efektem solwatacji, podczas gdy dla chlorku metylenu i heksanu wpływ ciśnienia i solwatacji są przeciwne. Spostrzeżenia te dotyczą zarówno addycji *endo* jak i *egzo*. W heksanie zaobserwowano ponadto zmianę kierunku indukcji przy ciśnieniu 8.4 kbar.[38] Lepsze indukcje asymetryczne pod wysokim ciśnieniem osiągnięto w reakcji glioksalanu (R)-mentylowego **3a** z symetrycznymi dienami: 2,3-dimetylobutadienem-1,3 oraz cykloheksadienem-1,3. (Schemat 5).[10]



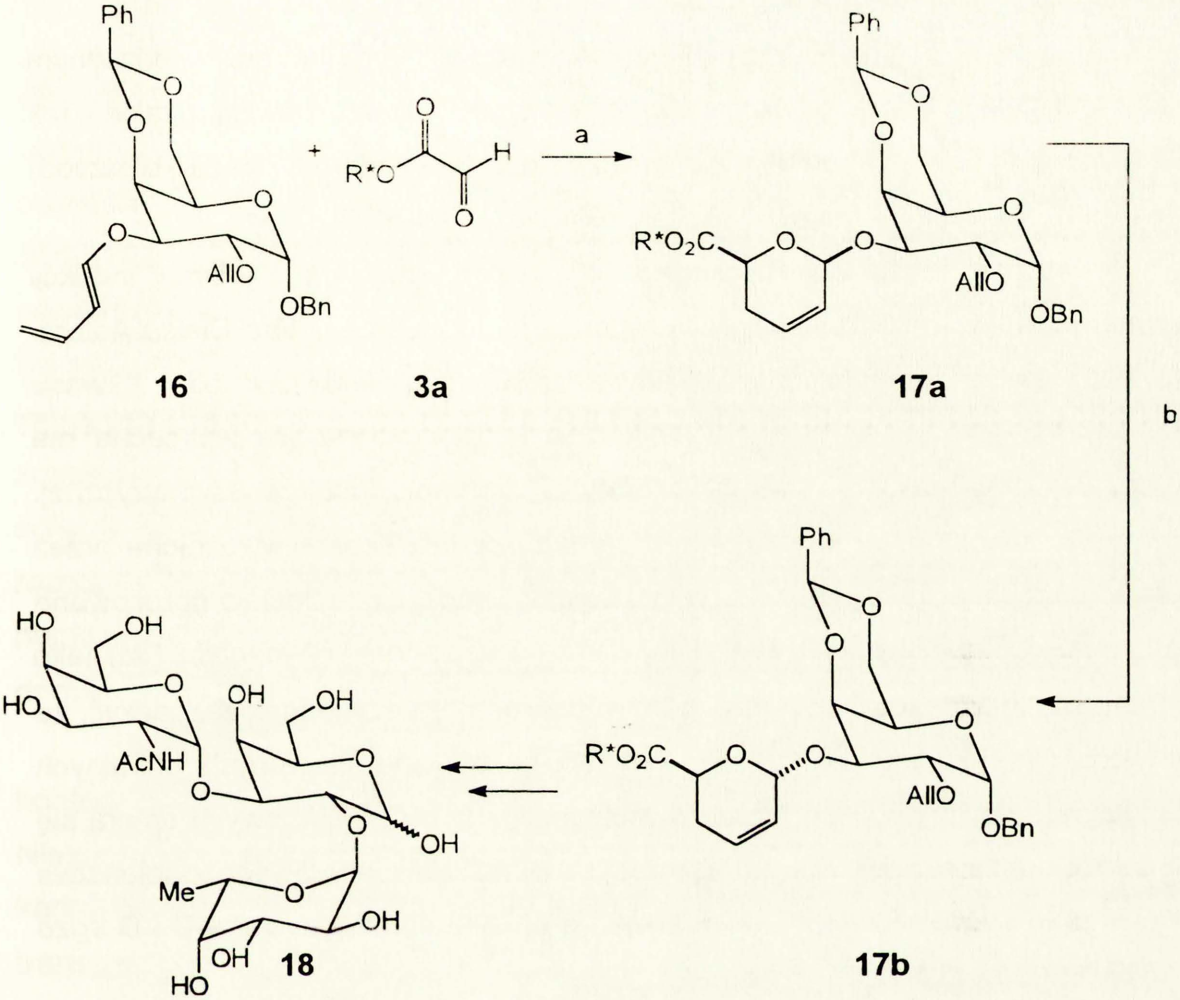
Schemat 5. Warunki reakcji: a) toluen, 20°C, 8.9 kbar; b) toluen/benzen 7:3, 20°C, 12.4 kbar.

W przypadku reakcji **3a** z 2,3-dimetylobutadienem-1,3, przeprowadzonej pod ciśnieniem 8.9 kbar, otrzymano indukcję około 21% na korzyść produktu **12** o konfiguracji R. W drugim przypadku kierunek indukcji jest taki sam, przy nieco mniejszej wartości d.e. (17.5%), przy czym warto zaznaczyć, że w warunkach wysokociśnieniowych powstają wyłącznie produkty addycji *endo* **14 i 15**.

Inną metodą polepszania indukcji asymetrycznej w reakcji Dielsa-Aldera jest użycie kwasów Lewisa jako katalizatorów. Metoda ta ma jednak poważne ograniczenie wynikające z wyjątkowej podatności 1-alkoksybutadienów-1,3 na kationową polimeryzację, indukowaną kwasami Lewisa.

Zastosowanie bromku magnezu jako łagodnego kwasu Lewisa w reakcji cykloaddycji **7e** do **3a** (Schemat 4) pozwoliło uzyskać indukcje rzędu 9%, jednak z bardzo niską wydajnością 14%. Zmiana glioksalanu na **3g** poprawiła diastereoselektywność do 82% d.e. ale produkty uzyskano tylko z 5% wydajnością.[37]

Wzrost diastereoselektywności może być również osiągnięty w reakcjach chiralnych lub achiralnych glioksalanów z dienami posiadającymi chiralne pomocniki (cukry) w grupie alkoksylowej (Schemat 6).[39-44] Żmudna synteza tych dienów ogranicza jednak ich użyteczność.



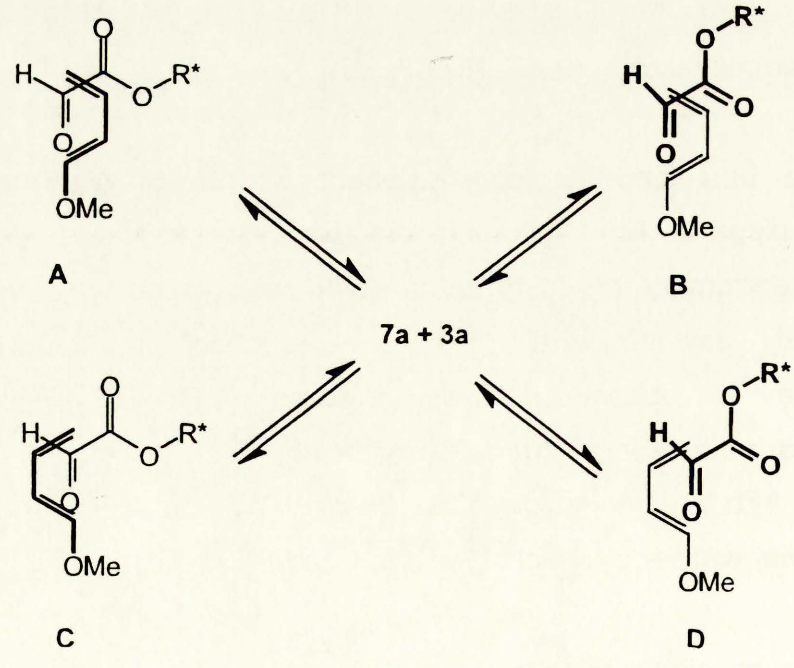
Schemat 6. Warunki rakcji : a) ΔT; b) $BF_3 \cdot Et_2O$.

Pochodna butadienu-1,3, podstawionego w pozycji 1 zabezpieczona galaktozą (**16**), ulega reakcji z glioksalanem (R)-mentylowym (**3a**) dając cztery możliwe diastereoizomery produktu ze zdecydowaną przewagą związku **17a**. Wielkość indukcji asymetrycznej wyznaczona została po przeprowadzeniu równowagowania w obecności kwasu Lewisa ($BF_3 \cdot Et_2O$). W wyniku równowagowania, a następnie chromatograficznego rozdziału otrzymano główny diastereoizomer **17b** z wydajnością 43%. Związek **17b** został wykorzystany w syntezie docelowej ważnego trisacharydu **18**, czynnika determinującego grupę A krwi ludzkiej.[41]

W ostatnim czasie w literaturze ukazuje się coraz więcej doniesień o reakcji Dielsa-Aldera z udziałem achiralnych glioksalanów, katalizowanych chiralnymi kwasami Lewisa. Ponieważ zagadnienie to wykracza poza tematykę tego

przeglądu, ograniczę się jedynie do stwierdzenia, że czynnikiem odpowiedzialnym za indukcję w tych reakcjach są chiralne kwasy Lewisa, takie jak dichloromentoksyglin, kompleks kamforowy europu - $Eu(hfc)_3$,[45] kompleks przygotowywany in situ z (R)- lub (S)- binaftolu (BINOL) i $Ti(OPr)_2Cl_2$.[46]

Obecnie chciałbym przedstawić pogląd na mechanizm indukcji asymetrycznej w zacytowanych powyżej przykładach reakcji hetero-Dielsa-Adlera. Używane w asymetrycznej reakcji hetero - Dielsa-Aldera pochodne kwasu glioksalowego charakteryzują się labilnością konformacyjną. Ta ich cecha ma wyraźny wpływ na uzyskiwane wielkości i kierunek indukcji asymetrycznej. Zależność między wielkością i kierunkiem indukcji jest dobrze wyjaśniona przez koncepcję równoległych stanów przejściowych.[9] Koncepcja ta została opracowana w oparciu o badania reakcji Dielsa-Aldera z glioksalanem (R)-mentylu (**3a**) jako dienofilem i w tym ujęciu zostanie tu przedstawiona. Należy jednak zaznaczyć, że pozwala ona również interpretować wyniki uzyskiwane dla innych chiralnych dienofili np. akrylanów. Koncepcja równoległych stanów przejściowych opiera się na założeniu, że stopień indukcji asymetrycznej jest funkcją prawdopodobieństwa stanów przejściowych **A/B** i **C/D**, gdzie **A** i **B** opisuje *endo* addycję, a **C** i **D** *egzo* addycję*) . (Schemat 7).

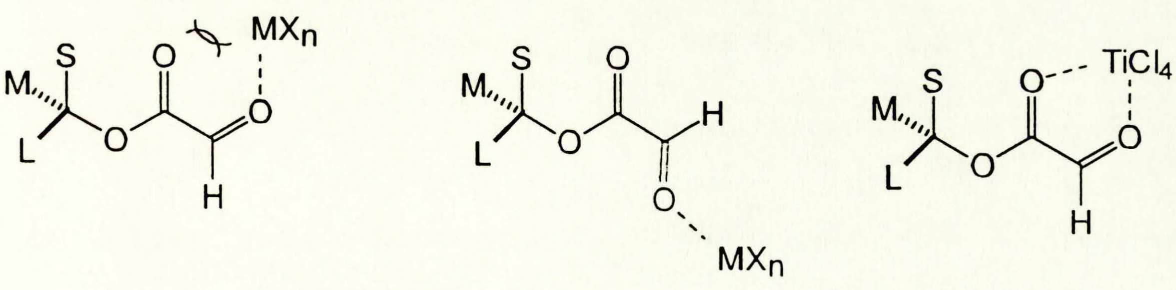


Schemat 7.

*) Dla uproszczenia dalsze rozważania ograniczono do addycji *endo*.

Bardziej "zwarty" kompleks aktywny **B** (s-*cis* konformacja CO/CHO) jest silnie preferowany gdy stosowane jest wysokie ciśnienie. Kompleks **B** jest również faworyzowany w rozpuszczalnikach aromatycznych (Rysunek 1), najprawdopodobniej wskutek specyficznej aromatycznej solwatacji. Wynika stąd, że ciśnienie i solwatacja współdziałają w indukowaniu konfiguracji R na atomie C-6 powstającego adduktu. Natomiast chlorek metylenu i heksan wykazują odmienny typ solwatacji faworyzujący kompleks aktywny **A** i pod ciśnieniem atmosferecznym indukowana jest konfiguracja S. Zwiększenie ciśnienia w tym przypadku powoduje zmniejszenie indukcji asymetrycznej, co wskazuje na przeciwstawny wpływ solwatacji i ciśnienia na indukcję asymetryczną. W przypadku heksanu jako rozpuszczalnika zmiana kierunku indukcji przy ciśnieniu około 8 kbar oznacza punkt, w którym wpływ ciśnienia na pseudorównowagę **A** $\rightleftharpoons$ **B** zaczyna dominować nad wpływem solwatacji.

W warunkach reakcji katalizowanej kwasami Lewisa dominujący wpływ na konformację ma koordynacja katalizatora do tlenu grupy karbonylowej. Niekorzystne oddziaływania steryczne między kwasem Lewisa i tlenem grupy karboksylowej (konformacja cisoidowa **E**) wymuszają przyjęcie konformacji transoidowej **F** (Schemat 8). Prawdopodobnie ten sam czynnik powoduje przyjęcie konformacji, w której najmniejszy podstawnik (S) chiralnego układu indukującego jest w położeniu synperiplanarnym do grupy C=O, a podstawnik duży (L) i średni (M) są najbardziej oddalone od zatłoczonego centrum reagującego. Odmienna sytuacja ma miejsce w przypadku użycia katalizatora chelatującego (np. $TiCl_4$). Podwójna koordynacja kwasu Lewisa będzie sprzyjała konformacji cisoidowej (**G**).

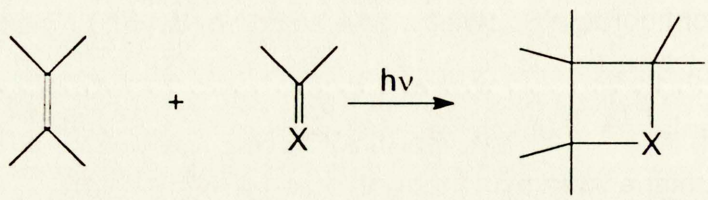


E **F** **G**

Schemat 8.

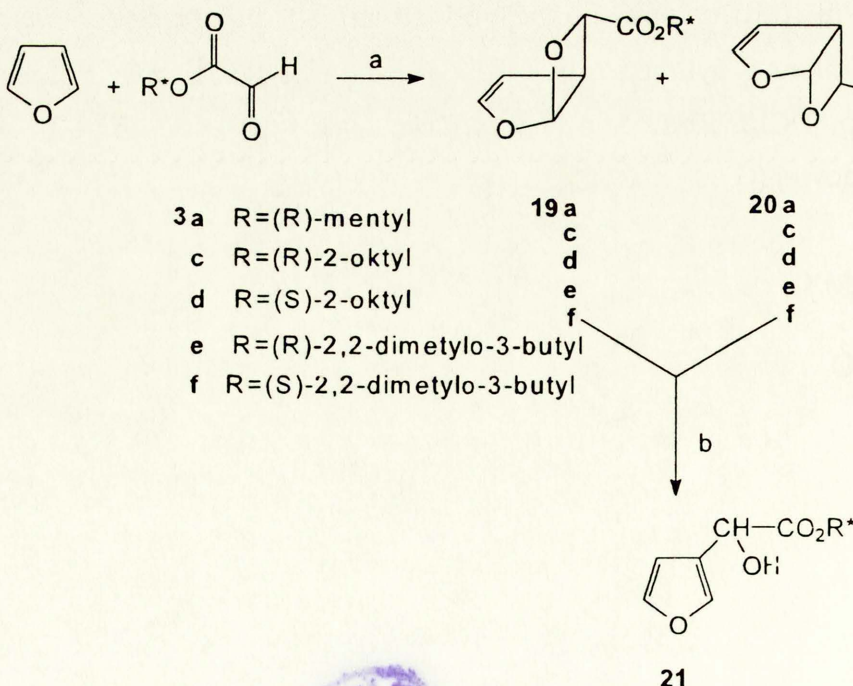
II.3.2. [2+2]Fotocykloaddycja

[2+2]Fotocykloaddycja jest jedną z najdogodniejszych metod syntezy cyklicznych układów czteroczłonowych. Reakcja ta (Schemat 9) pozwala na prostą syntezę cyklobutanu (X=CR_2 na Schemacie 9),[47] oksetanu (X=O),[48] i tiatanu (X=S).[49]



Schemat 9.

Związki te można otrzymać w postaci optycznie czynnej na drodze syntezy asymetrycznej. Fotochemiczne cykloaddycje optycznie czynnych estrów kwasu glioksalowego (**3**) do furanu prowadzą do diastereoizomerycznych 6-alkoksy-karbonylo-2,7-dioksabicyklo[3.2.0]-hept-3-enów **19** i **20**. Związki te są dogodnymi substratami do otrzymywania optycznie czynnych 3-furylometanoli typu **21** (Schemat 10),[50,51] które z kolei mogą znaleźć zastosowanie w syntezie produktów naturalnych.



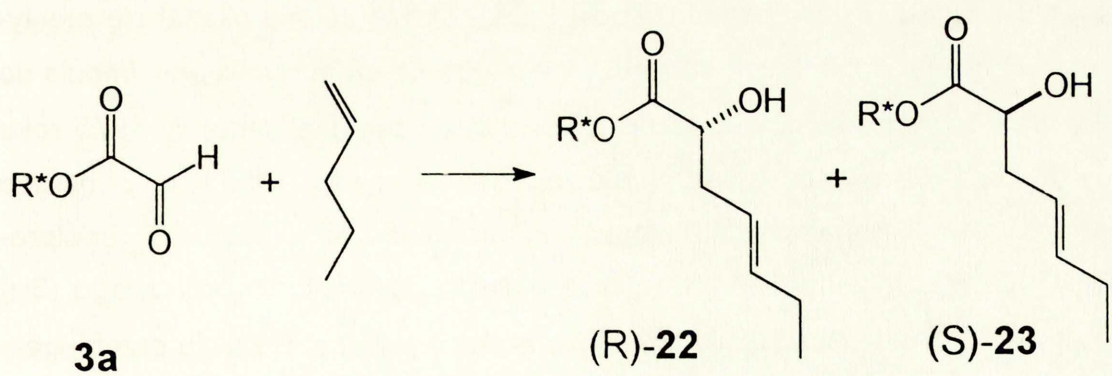
Schemat 10. Warunki reakcji: a) hν; b) H^+.

W reakcji pięciu optycznie czynnych glioksalanów **3a** i **c-f** z furanem, powstały w każdym przypadku dwa diastereoizomeryczne addukty typu **19** oraz **20**. Konfigurację absolutną głównego izomeru można było przewidzieć na podstawie analizy modelu Preloga.[50] Indukcja asymetryczna w tych reakcjach była jednak bardzo niska i wahała się w granicach 2.5-7%. Odpowiedzialna za to była prawdopodobnie mobilność konformacyjna glioksalanu (Schemat 7), oba konformery (s-*cis* i s-*trans*) prowadzą do produktów o przeciwnych konfiguracjach.[9]

II.3.3. Reakcja enowa

Reakcja enowa posiada wiele cech zbliżonych do reakcji dienowej i obejmuje bardzo szeroką gamę nienasyconych związków organicznych. Zainteresowanie wykorzystaniem reakcji enowej w syntezie było jednak ograniczone ze względu na jej niską wydajność oraz słabą indukcję.[52] Reakcja enowa z udziałem związków karbonylowych zyskała w ostatnim czasie na znaczeniu tak, że została wydzielona pod nazwą *"karbonylowa reakcja enowa"*.

Achmatowicz i Szechner[53] byli pierwszymi, którzy zaobserwowali indukcję asymetryczną w reakcji enowej glioksalanu (R)-mentylowego (**3a**) z pentenem-1 (Schemat 11, Tabela 5).



Schemat 11. Warunki reakcji podano w Tabeli 5.

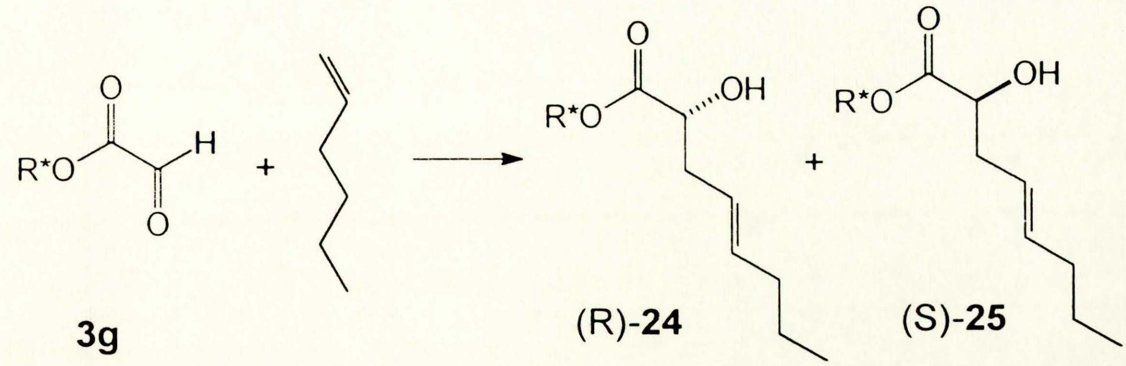
TABELA 5. Indukcja asymetryczna w reakcji **3a** z pentenem-1

	Kwas Lewisa	Rozpuszczalnik	Temperatura [°C]	Konf.abs.	d.e.[%]
1	-	-	160	R	1.8
2	$SnCl_4$	CH_2Cl_2	-70	S	22.2
3	$TiCl_4$	CH_2Cl_2	-20	S	25.7
4	$AlCl_3$	CH_2Cl_2	-15	R	10.8
5	BF_3	CH_2Cl_2	-25	S	8.3
6	$SnCl_4$	CH_3CN	0	S	22.5
7	$SnCl_4$	CH_3NO_2	0	S	31.2

Reakcja prowadzona w warunkach termicznych (Tabela 5 poz.1) dawała z nieznaczną przewagą produkt enowy o konfiguracji R z wydajnością 23%. Zastosowanie kwasów Lewisa pozwoliło na obniżenie temperatury, co poprawiło nie tylko indukcję asymetryczną, ale również zwiększyło wydajność reakcji (ponad 80%).

Rodzaj użytego kwasu Lewisa miał decydujący wpływ na wielkość oraz kierunek indukcji asymetrycznej (Tabela 5 poz.2,3,4,5). Polarność rozpuszczalnika również miała istotny wpływ na stereochemiczny przebieg reakcji (Tabela 5 poz. 2,6,7).

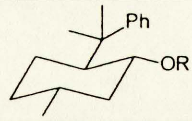
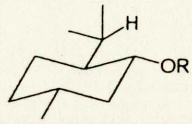
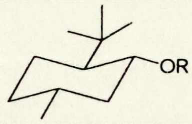
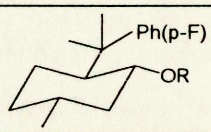
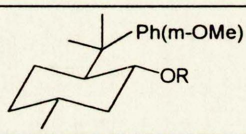
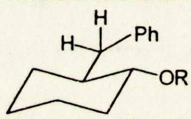
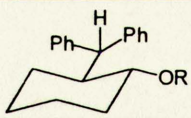
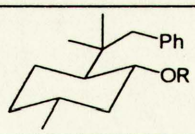
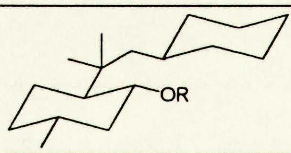
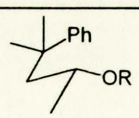
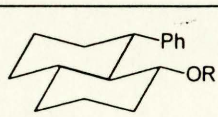
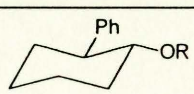
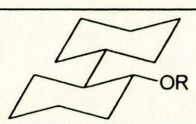
Najlepsze wyniki indukcji asymetrycznej uzyskano w nitrometanie w 0°C stosując $SnCl_4$ jako kwas Lewisa (Tabela 5 poz. 7). Mentol nie okazał się efektywnym pomocnikiem chiralnym, ale uzyskane z jego użyciem wyniki dały impuls do poszukiwań nowych układów indukujących na bazie cykloheksanu. W 1975 roku Corey i współpracownicy[54] zaproponowali 8-fenylomentol jako nowy bardzo wydajny pomocnik chiralny. Korzystając z ich doświadczeń Whitesell i współpracownicy[55,56] przeprowadzili reakcję enową glioksalanu 8-fenylomentylowego (**3g**) z heksenem-1 w obecności $SnCl_4$ ze znakomitymi wynikami. Reakcja przebiegała z wydajnością 91% i z ponad 99% diastereoselektywnością (Schemat 12 oraz Tabela 6 poz.1).



Schemat 12. Warunki reakcji: $SnCl_4$, CH_2Cl_2, -78°C.

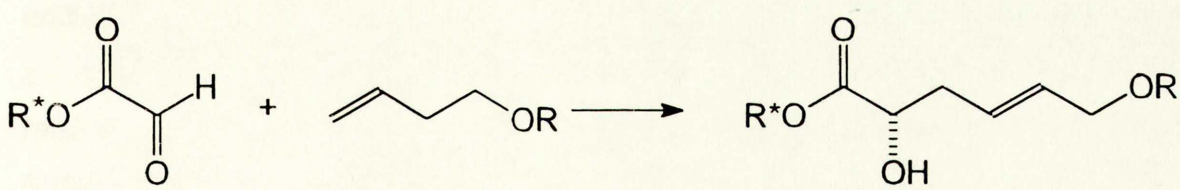
Wyjaśnienie tej skuteczności 8-fenylomentolu umożliwiły wyniki reakcji enowej jakie uzyskano z innymi chiralnymi glioksalanami w tych samych warunkach. Whistesell i współpracownicy[57] otrzymali całą gamę chiralnych glioksalanów, będących modyfikacjami mentolu i 8-fenylomentolu. Wyniki reakcji enowych otrzymanych glioksalanów z heksenem-1 zebrano w Tabeli 6.

TABELA 6. Wyniki indukcji asymetrycznej w reakcji chiralnych glioksalanów z heksenem-1

	Chiralny pomocnik	Wyd.[%]	Konf.abs.	d.e. [%]
1		92	S	99.8
2		87	S	31.3
3		76	S	59.2
4		83	S	90.0
5		87	S	90.0
6		78	S	20.0
7		83	S	63.6
8		76	S	77.8
9		81	S	55.6
10		81	S	39.4
11		81	S	98.6
12		72	R	90.0
13		45	S	9.1

Wysokie indukcje z pomocnikami chiralnymi nie zawierającymi w swej strukturze pierścieni aromatycznych potwierdza przypuszczenie, że o wartości indukcji dla danej konformacji decyduje w głównej mierze efektywność przesłaniania jednej ze stron podwójnego wiązania.[58,59] Stwierdzono ponadto, że kwas Lewisa ($SnCl_4$ lub $TiCl_4$) musi być obecny w równomolowej ilości, gdyż ulega on deaktywacji w wyniku kompleksowania produktu. Niewytłumaczalna jest odmienność konfiguracji na węglu C-2 powstałego alkoholu homoallilowego w reakcji z glioksalanem *trans*-2-fenylocykloheksylu (Tabela 6 poz.12). W tym przypadku, poza wysoką wydajnością chemiczną otrzymano również bardzo dobrą indukcję (>90% d.e.). W 1992 r. Whitesell[60] stwierdził, że używając tego pomocnika chiralnego można osiągnąć nawet ponad 99% d.e.

Syntetyczna użyteczność adduktów enowych zależy głównie od stopnia funkcjonalizacji olefiny biorącej udział w reakcji enowej. W związku z tym przeprowadzono szereg reakcji chiralnych glioksalanów z różnie podstawionymi olefinami.[56] Na przykład, reakcja enowa glioksalanu (R)-8-fenylomentylowego (**3g**) z różnie zabezpieczonymi 3-buten-1-olami (**26**) przebiega z wysokimi wydajnościami dając wyłącznie produkt o konfiguracji E podwójnego wiązania z bardzo dobrą diastereoselektywnością (Schemat 13).



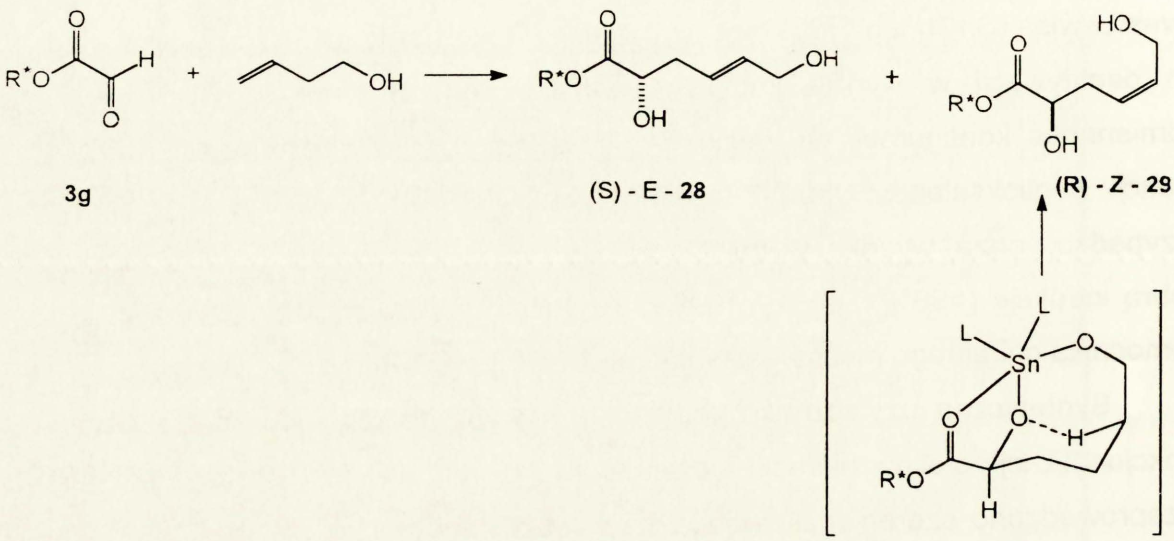
3g **26 a** R=Bn (S) - **27 a** d.e.>95%

b R=TBDMS **b** d.e.>95%

Schemat 13. Warunki reakcji jak w Schemacie 12.

W przypadku analogicznej reakcji z niezabezpieczonym 3-buten-1-olem otrzymano mieszaninę produktów E-**28** i Z-**29** w proporcji 2.5:1 (Schemat 14).

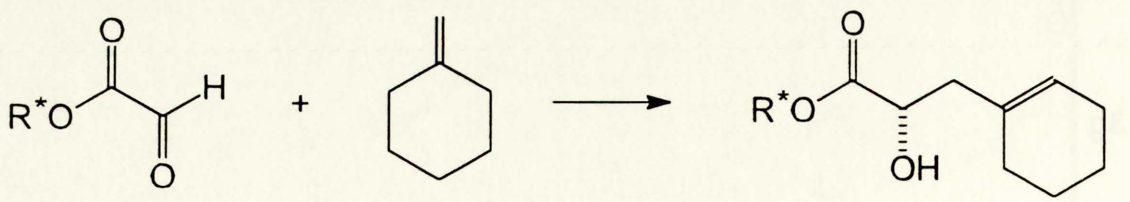
Prawdopodobnie za powstawanie związku Z-**29**, odpowiedzialny jest stan przejściowy typu **30**.



3g (S) - E - **28** (R) - Z - **29** **30**

Schemat 14. Warunki reakcji jak w Schemacie 12.

Geminalnie dipodstawione olefiny ulegają również reakcji enowej, np. metylenocykloheksan reaguje z glioksalanem **3g**, dając tylko jeden diastereoizomer produktu **31** (Schemat 15).

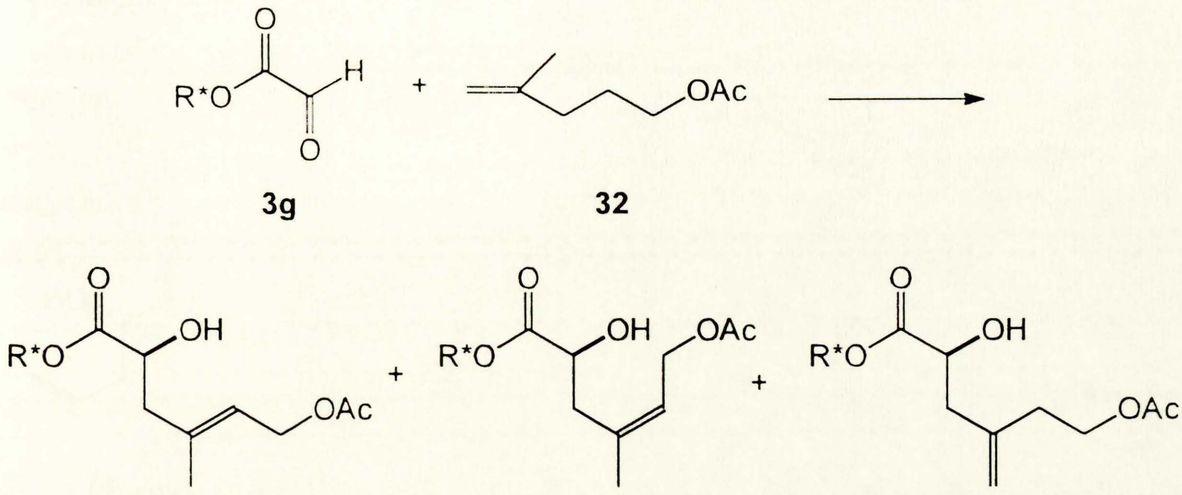


3g **31**

Schemat 15. Warunki reakcji jak w Schemacie 12.

Innym przykładem jest reakcja glioksalanu **3g** z geminalnie dipodstawioną łańcuchową olefiną **32**, prowadzącą do trzech izomerycznych produktów E-**33**, Z-

34 i **35** (Schemat 16). Dla wszystkich izomerycznych produktów osiągnięto bardzo wysokie indukcje asymetryczne (d.e. >95%).

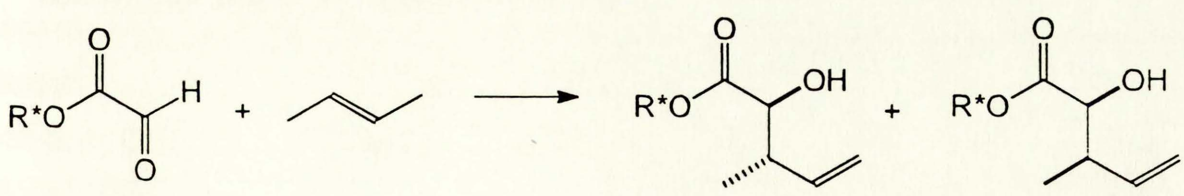


3g **32**

(S)-E-**33** (S)-Z-**34** (S)-**35**

Schemat 16. Warunki reakcji jak w Schemacie 12.

W reakcjach chiralnych glioksalanów z 1,2-dipodstawionymi olefinami generują się dwa nowe centra chiralności z dużą stereoselektywnością. W reakcji glioksalanu **3g** z *trans*-2-butenem powstają dwa diastereoizomeryczne produkty *anti*-**36** i *syn*-**37** z dużą przewagą pierwszego (Schemat 17). Analogiczna reakcja z *cis*-2-butenem przebiegała z nieco gorszą stereoselektywnością (*anti:syn*=89:11) ale z zachowaniem preferencji *anti*. Zastosowanie w tej reakcji Z-4-metylo-2-pentenu prowadziło wyłącznie do produktu *anti*.

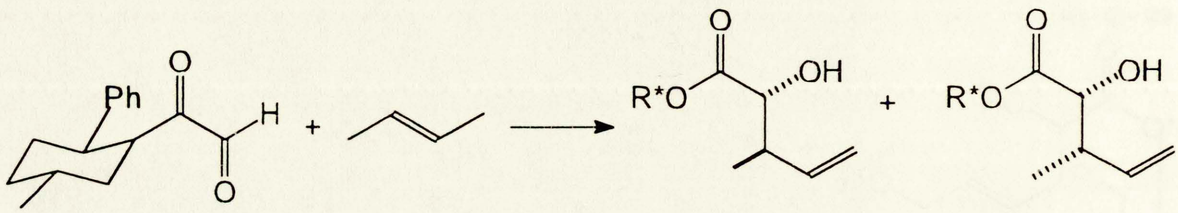


3g

anti - **36** 94:6 *syn* - **37**

Schemat 17. Warunki reakcji jak w Schemacie 12.

Podobnych wyników oczekiwano w przypadku reakcji 1,2-dipodstawionych olefin z glioksalanem (R)-*trans*-2-fenylocykloheksylowym (**3h**).[56,60] Okazało się jednak, że powstające dwa diastereoizomery *anti*-**38** i *syn*-**39** (62:38) posiadały przeciwne konfiguracje na nowoutworzonych centrach chiralności, w porównaniu z produktami analogicznych reakcji z użyciem glioksalanu (R)-8-fenylomentylowego (**3g**) (Schemat 18).

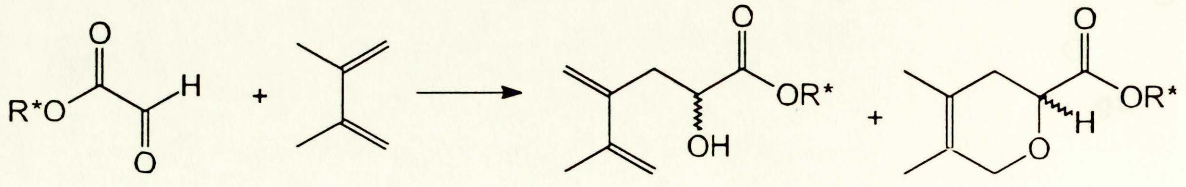


3h *anti* - **38** 62 : 38 *syn* - **39**

Schemat 18. Warunki reakcji jak w Schemacie 12.

Optycznie czynne addukty enowe można również otrzymać z achiralnych glioksalanów i prochiralnych olefin używając chiralnych katalizatorów typu kwasu Lewisa.[61]

Innym ciekawym aspektem karbonylowej reakcji enowej jest jej konkurencja z reakcją hetero-Dielsa-Aldera, kiedy w charakterze olefiny używa się sprzężonych dienów. Podstawione dieny typu izoprenu i 2,3-dimetylobutadienu-1,3 stwarzają warunki do takiej konkurencji. Badanie przewagi jednej reakcji nad drugą w zależności od użytego kwasu Lewisa, było przedmiotem badań w naszym Zespole[62] (Schemat 19). Indukcja asymetryczna w obu typach produktów nie przekroczyła 8%.



3a

$TiCl_4$ 69:31

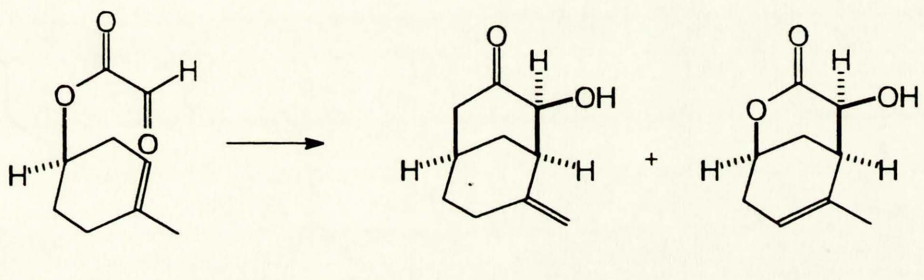
40 Et_2AlCl 63:37 **41**

$ZnBr_2$ 20:80

Schemat 19. Warunki reakcji: kwas Lewisa, CH_2Cl_2, -78°C lub RT.

Przedstawione powyżej wyniki pozwalają przypuszczać, iż zastosowanie bardziej efektywnego pomocnika chiralnego np. sultamu Oppolzera poprawi wydajność oraz osiągnięte indukcje asymetryczne.

Uzupełnieniem dotychczas przedstawionych międzycząsteczkowych reakcji enowych są ich wewnątrzcząsteczkowe wersje. Chiralne glioksalany posiadające w cząsteczce odpowiednio ulokowane wiązanie podwójne są zdolne do wewnątrzcząsteczkowych reakcji enowych.[63,64] Schemat 20 przedstawia przykład tego typu reakcji.



42 **43** 2 : 1 **44**

Schemat 20.

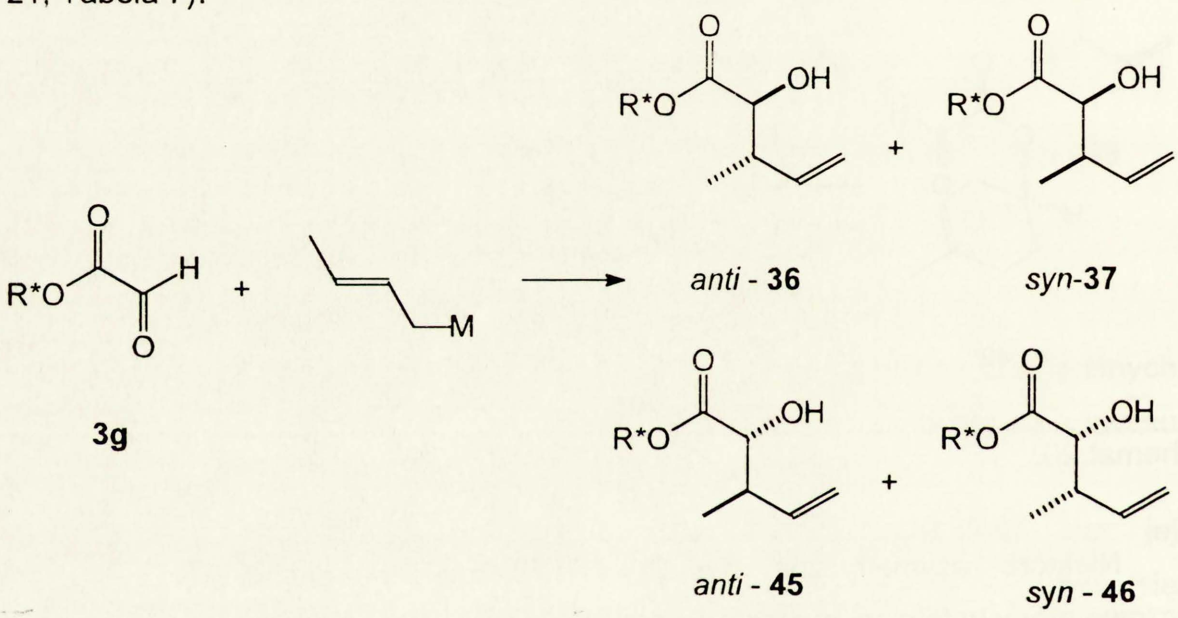
Niektóre asymetryczne reakcje enowe znalazły zastosowanie jako kluczowe etapy w totalnej syntezie produktów naturalnych, takich jak specjonina i ksylomolina,[65-67] taksol[68] - aktynobolina i baktobolina[64] oraz antybiotyk X-14547[69].

Reakcje enowe należą do szerszej grupy reakcji zwanych reakcjami pericyklicznymi. Ze względu na różnorodność struktur enofili oraz enów nie należy oczekiwać jednorodnego obrazu mechanizmu ich addycji. Reakcje enowe katalizowane kwasami Lewisa mogą przebiegać dwuetapowo poprzez jon obojnaczy lub w sposób uzgodniony w zależności od reagentów lub katalizatorów. Mechanizmy te są szczegółowo analizowane w nowszych pracach przeglądowych.[61]

II.3.4. Addycja związków allilo- i winylometaloorganicznych

Z punktu widzenia syntetycznego reakcje z udziałem związków allilometaloorganicznych mają wiele cech wspólnych z karbonylowymi reakcjami enowymi.

Zwróćmy uwagę, że w reakcji trimetylosililowej pochodnej E-2-butenu z glioksalanem (R)-8-fenylomentylowym (**3g**) powstają, podobnie jak w reakcji enowej (Schemat 17), cztery możliwe diastereoizomeryczne produkty (Schemat 21, Tabela 7).[70]



Schemat 21. Warunki reakcji: $SnCl_4$, $MeNO_2$, RT.

TABELA 7. Asymetryczne reakcje **3g** z metaloorganicznymi pochodnymi E-2-butenu.

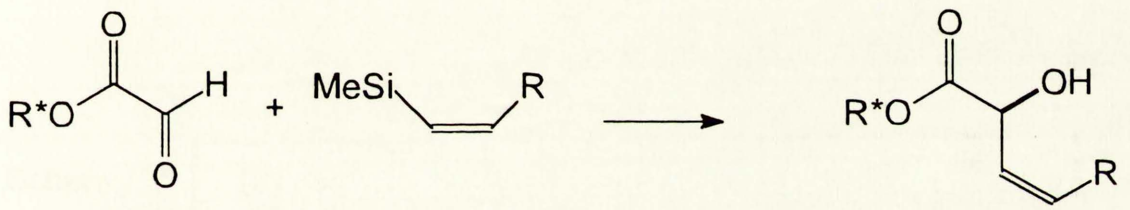
	M	Wydajność [%]	(36+37):(45+46)	Kwas Lewisa
1	$SiMe_3$	-	2:1	$TiCl_4$
2	$SiMe_3$	63	90.5 : 9.5	BF_3OEt_2
3	$SnBu_3$	80	93 : 7	BF_3OEt_2

W przypadku zastosowania $TiCl_4$ jako katalizatora, indukcja nie była zbyt wysoka (około 33%). Kiedy zastosowano jako katalizator eterat BF_3, otrzymano

znacznie wyższą indukcję (81%) oraz bardzo wyraźną preferencję produktów *syn* (88:12).[70] Jeszcze lepsze wyniki uzyskano w przypadku użycia tributylocynowej pochodnej E-2-butenu (Tabela 7 poz.3).

Dobre wyniki indukcji otrzymane w tych reakcjach wykorzystano w syntezie optycznie czystego laktonu werukarinowego, występującego w szeregu związków naturalnych.[70,71]

Znacznie szersze możliwości syntetyczne zapewnia reakcja chiralnych glioksalanów z winylosilanami, prowadząca do odpowiednich alkoholi allilowych. Glioksalan 8-fenylomentylowy (**3g**) w reakcji z pochodnymi winylowymi trimetylosilanu Z-**47a** i **b** daje z dobrymi wydajnościami oraz z wysoką indukcją (96%) alkohole **48a** i **b** (Schemat 22). Warto podkreślić, że powstające produkty zachowują konfigurację Z podwójnego wiązania.[72]



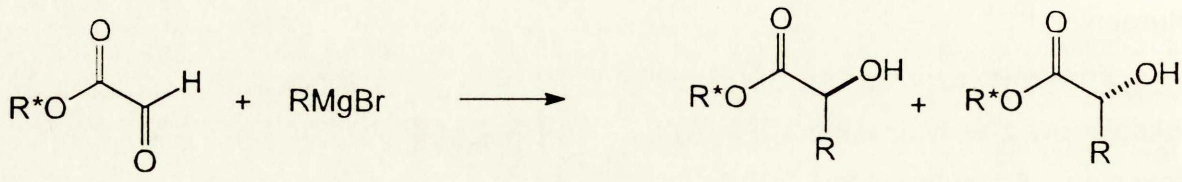
3g	**47a**	R=Ph	Z - **48a**	98% de.
	b	R=Bu^n	**b**	98% de.

Schemat 22. Warunki reakcji jak w Schemacie 12.

II.3.5. Reakcja Grignarda

Glioksalany ulegają reakcji z halogenkami magnezoorganicznymi, prowadzącej do odpowiednich α-hydroksyestrów, które następnie można w wyniku redukcji przeprowadzić w 1,2-diole. Wicynalne diole mają duże znaczenie w syntezie związków naturalnych, takich jak np. antybiotyki jonoforowe.[73] Dlatego też synteza asymetryczna związków zawierających układ 1,2-diolu jest tak aktualnym problemem.

Reakcja addycji związków Grignarda do glioksalanu (R)-8-fenylomentylowego (**3g**) charakteryzuje się bardzo wysoką diastereoselektywnością (Schemat 23, Tabela 8).[73]



3g (S) - **49** (R) - **50**

Schemat 23. Warunki reakcji: Et_2O, -78°C.

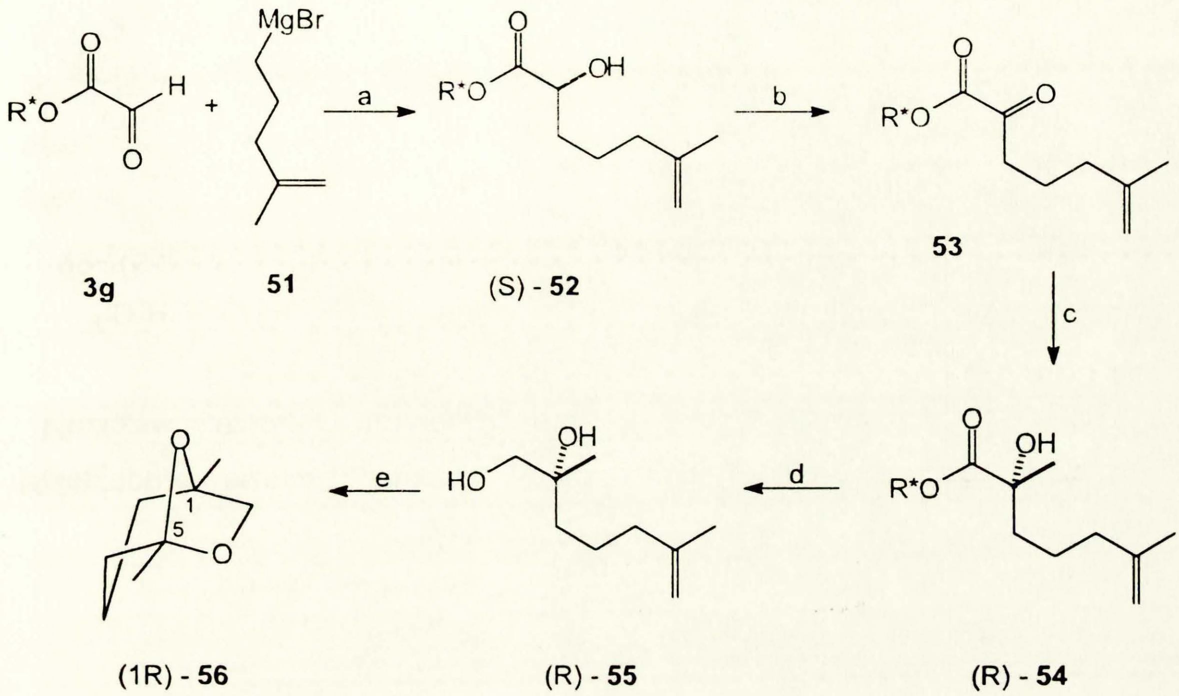
TABELA 8. Reakcje związków Grignarda z **3g**

	RMgBr	Wyd. [%]	Konf.abs.	d.e. [%]
1	Me	62	S	90
2	Me	86	S	99,4
3	$Me(CH_2)_5$	82	S	99,2
4	$Me(CH_2)_7$	80	S	98,1
5	Ph	90	S	99,1
6	C_6H_{11}	99,8	S	99,8

Zastąpienie związków magnezoorganicznych przez pochodne lito- lub cynkoorganiczne spowodowało wyraźne obniżenie diastereoselektywności reakcji addycji.[71]

Zadowalające stereochemiczne wyniki reakcji Grignarda z użyciem chiralnych glioksalanów zachęciły Whitesella i współpracowników do jej wykorzystania w totalnej syntezie obu enancjomerów frontaliny (Schematy 24 i 25).[74] Mimo, że frontalina posiada dwa centra chiralności C-1 i C-5, tylko konfiguracja centrum C-1 jest istotna przy planowaniu syntezy. Konfiguracja

centrum C-5 jest bowiem determinowana przez konfigurację C-1 w trakcie tworzenia się układu bicyklicznego acetalu.

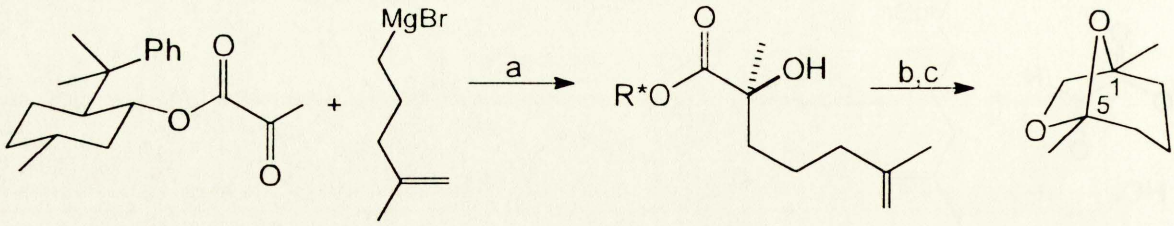


Schemat 24. Warunki reakcji: a) $LiClO_4$, Et_2O, -78°C; b) PDC, CH_2Cl_2, RT; c) MeMgBr, Et_2O, -78°C; d) $LiAlH_4$, THF; e) O_3, CH_2Cl_2, Me_2S.

Synteza (1R)-frontaliny (**56**) rozpoczyna się reakcją addycji związku magnezoorganicznego **51** do glioksalanu (R)-8-fenylomentylowego (**3g**), dającą praktycznie wyłącznie diastereoizomer (S)-**52** (diastereoselektywność 40:1). Związek **52** utleniano następnie, niszcząc wyindukowane centrum chiralności, do odpowiedniego α-ketoestru **53**, który poddano kolejnej reakcji Grignarda z bromkiem metylomagnezowym. Powstały w wyniku tej reakcji jeden diastereoizomer oczekiwanego produktu (R)-**54** został następnie w dwóch etapach przeprowadzony w optycznie czystą (1R)-frontalinę **56**.

Strategia syntezy (1S)-frontaliny została oparta na dobrze znanej obserwacji, że wewnętrzna zamiana grup alkilowych pomiędzy ketoestrem a odczynnikiem Grignarda powoduje zmianę kierunku indukcji asymetrycznej. Wobec tego użycie zamiast glioksalanu, pirogronianu (R)-8-fenylomentylowego (**57**) dawać powinno w reakcji ze związkiem magnezoorganicznym **51** produkt (S)-**54**. W istocie diastereoizomer (S)-**54** powstawał z praktycznie ilościową

stereoselektywnością i został następnie w znany już sposób przekształcony w (1S)-frontalinę **56** (Schemat 25).



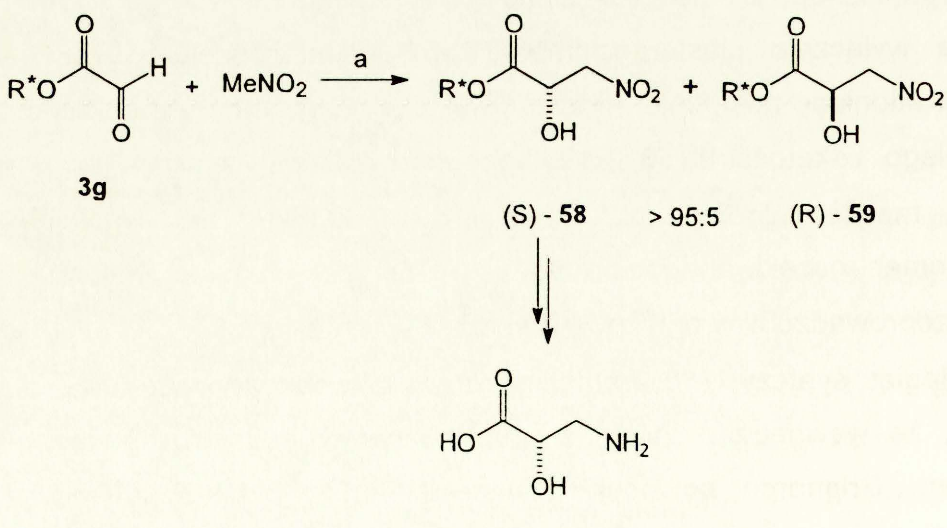
57 **51** (S) - **54** (1S) - **56**

Schemat 25. Warunki reakcji: a) Et_2O, -78°C; b) $LiAlH_4$, THF; c) O_3, CH_2Cl_2, Me_2S.

Przedstawione powyżej syntezy obu enancjomerycznych frontalin wskazują na dużą użyteczność addycji Grignarda w totalnej syntezie produktów naturalnych.

II.3.6. Reakcja Henry'ego

Nitroalkany ulegają, w obecności nadmiaru fluorku potasowego, addycji do chiralnych glioksalanów. Na przykład, glioksalan (R)-8-fenylomentylowy (**3g**) reaguje z nitrometanem, dając mieszaninę diastereoizomerów (S)-**58** i (R)-**59**, ze zdecydowaną przewagą pierwszego (diastereoselektywność >95:5) (Schemat 26).



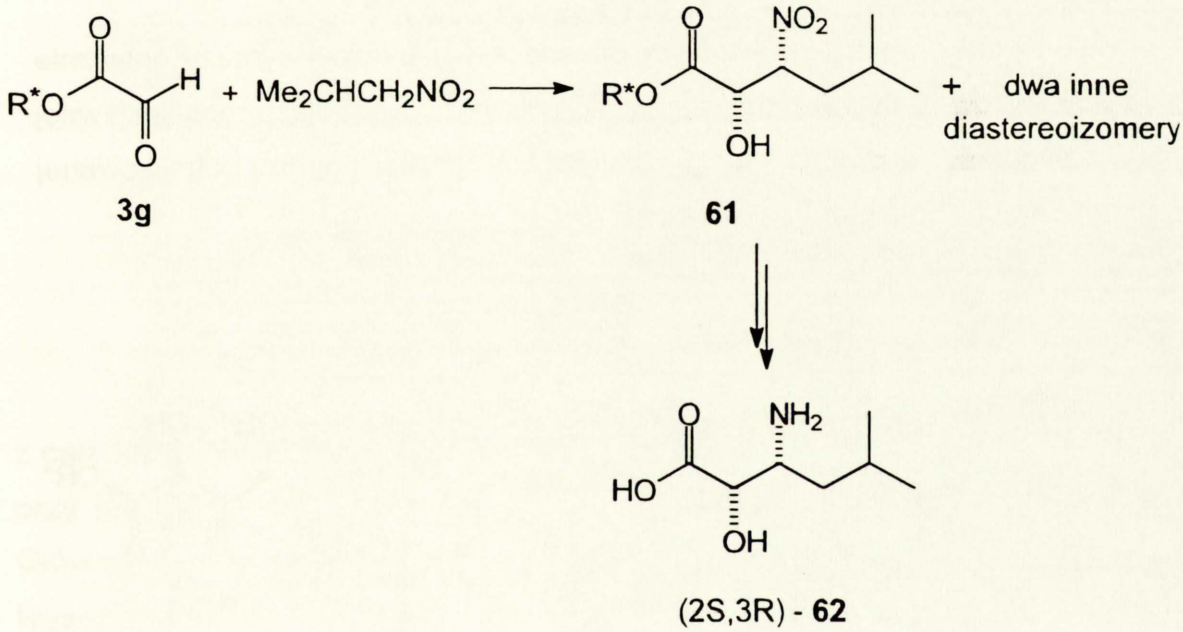
3g (S) - **58** > 95:5 (R) - **59**

(S) - **60**

Schemat 26. Warunki reakcji: a) KF, THF, RT.

Praktycznie czysty diastereoizomer (S)-**58** został następnie przekształcony z wysoką wydajnością w (S)-izoserynę (**60**).[75]

Reakcja glioksalanu **3g** z 1-nitro-2-metylopropanem przebiega ze znacznie niższą diastereoselektywnością (77:23). Obok głównego produktu **61**, powstają jeszcze dwa inne diastereoizomery. Związek **61**, po chromatograficznym oczyszczeniu, przekształcony został w kwas (2S,3R)-3-amino-2-hydroksy-5-metyloheksanowy (**62**) (Schemat 27).[76,77]



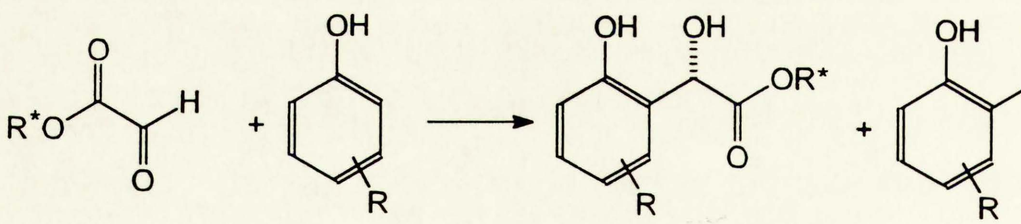
Schemat 27. Warunki reakcji jak w Schemacie 26.

Otrzymane w powyższy sposób optycznie czyste związki (S)-**60** i (2S,3R)-**62** są ważnymi składnikami leków takich jak edeina,[78] tatumina[79] oraz amastatyna.[80]

II.3.7. Reakcja Friedela-Craftsa

Elektrofilowe podstawianie aromatyczne jest ważną metodą tworzenia wiązania węgiel-węgiel. Asymetryczna wersja tej metody stwarza interesujące możliwości otrzymywania optycznie czynnych związków aromatycznych, mogących mieć znaczenie w syntezie użytecznych chiralnych połączeń takich jak kwas migdałowy czy jego pochodne cyklandelan i enkatropina.[81] Związki te używane jako leki były zwykle otrzymywane w postaci racemicznej na drodze wieloetapowej syntezy.[82]

Niedawno opracowano wydajną metodę asymetrycznej syntezy optycznie czynnych estrów 2-hydroksymigdałowych, polegającą na diastereoselektywnej reakcji hydroksyalkilowania fenoli chiralnymi glioksalanami, katalizowanej kwasami Lewisa (Schemat 28, Tabele 9 i 10).[83]



3a g   63   (S)-64a g   (R)-65a g

Schemat 28. Warunki reakcji podano w Tabelach 9 i 10.

TABELA 9. Indukcja asymetryczna w reakcji **3a** z **63**

	R	Kwas Lewisa	Temp.[°C]	Wyd. [%]	Konf. abs.	d.e. [%]
1	3-Bu^t	Et_2AlCl	0	28	S	20
2	3-Bu^t	Et_2AlCl	0	34	S	12
3	3-Bu^t	EtMgBr	-30	28	S	40
4	3-Bu^t	$InCl_3$	-30	18	S	40
5	3-Bu^t	0.5 eq $SnCl_4$	0	50	S	42
6	3-Bu^t	BCl_3	20	35		0
7	3-Bu^t	0.5 eq $TiCl_4$	-60	28	S	58
8	3-Bu^t	$TiCl_4$	0	63	S	48
9	4-OMe	0.5 eq $TiCl_4$	-30	50	S	52
10	H	0.5 eq $TiCl_4$	-30	43	S	46

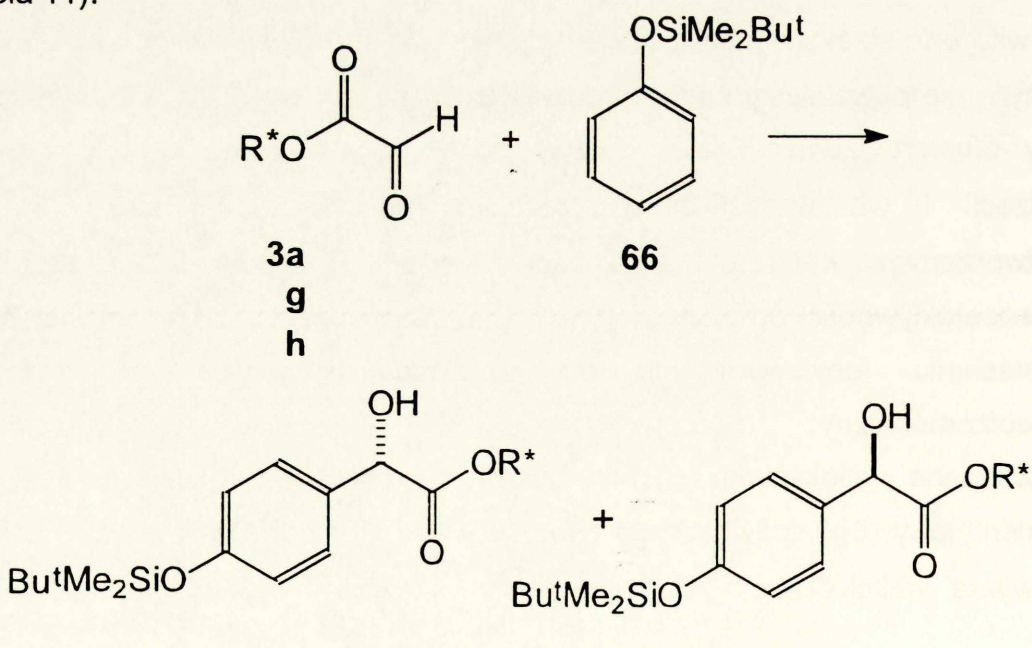
Reakcja glioksalanu (R)-mentylowego (**3a**) z fenolami typu **63** przebiegała z całkowitą *orto*-selektywnością, z pojedyńczym atakiem na pierścień benzenowy, przy czym nie powstawały żadne produkty uboczne np. w wyniku dimeryzacji.[83] Główny diastereoizomer **64a** był łatwy do wyizolowania na drodze prostej krystalizacji i we wszystkich przypadkach posiadał konfigurację S na nowoutworzonym centrum chiralności. Tabela 9 pokazuje zależność diastereoselektywności od użytego kwasu Lewisa, natomiast rodzaj podstawnika w pierścieniu fenylowym nie ma znaczącego wpływu na nadmiar diastereoizomeryczny.

Zamiana glioksalanu (R)-mentylowego (**3a**) na glioksalan (R)-8-fenylomentylowy (**3g**) spowodowała znaczne polepszenie indukcji asymetrycznej w omawianej reakcji (Tabela 10).

TABELA 10. Indukcja asymetryczna w reakcji **3g** z **63**.

	fenol R	Kwas Lewisa	Temp. [°C]	Wyd. [%]	Konf. abs.	d.e. [%]
1	3-Bu^t	$EtAlCl_2$	20	40	S	86
2	3-Bu^t	BCl_3	20/48h	41	S	58
3	3-Bu^t	$Ti(OPr^i)_4$	20/48h	23	S	30
4	3-Bu^t	0.5 eq $SnCl_4$	20	60	S	92
5	3-Bu^t	$TiCl_4$	-30	65	S	96
6	3-Bu^t	$TiCl_4$	20	95	S	94
7	4-OMe	$TiCl_4$	20	97	S	94
8	4-Cl	$TiCl_4$	20	62	S	94

Odmiennej strategii wymagała synteza optycznie czynnego kwasu 4-hydroksymigdałowego,[85] ważnego związku pośredniego do otrzymywania niektórych antybiotyków.[86] W tym celu zaprojektowano reakcję glioksalanów **3a**, **3g** lub **3h** z eterem sililowym fenolu **66** wobec kwasów Lewisa (Schemat 29, Tabela 11).



(S)-**67a**
g
h

(R)-**68a**
g
h

Schemat 29. Warunki reakcji podano w Tabeli 11.

TABELA 11. Indukcja asymetryczna w reakcjach **3a,g,h** z **66**

	Glioksalan	Kwas Lewisa	Wyd.[%]	Konf. abs.	d.e. [%]
1	**3a**	$FeCl_3$	23	S	8
2	**3a**	$TiCl_4$	46	S	50
3	**3a**	$SnCl_4$	78	S	56
4	**3g**	$SnCl_4$	70	S	>96
5	**3h**	$SnCl_4$	62	R	88

Najlepszym katalizatorem dla tej reakcji okazał się $SnCl_4$. Istotnym było, że reakcja przebiegała z pełną *para*-selektywnością i całkowitym brakiem produktów dimeryzacji. Użycie glioksalanu (R)-8-fenylomentylowego (**3g**) pozwalało na uzyskanie prawie ilościowej indukcji asymetrycznej. Natomiast w przypadku użycia glioksalanu **3h** zaobserwowano odwrócenie kierunku indukcji asymetrycznej, w wyniku czego główny diastereoizomer posiadał konfigurację R na nowoutworzonym centrum chiralności.

III. BADANIA WŁASNE

III.1. Wprowadzenie

Użycie chiralnych pomocników do kontrolowania stereochemicznego przebiegu reakcji jest obecnie często stosowaną taktyką w syntezie organicznej.[87-89] Już od dziesięciu lat bornano-10,2-sultam (**4** i **5**) wprowadzony przez Oppolzera, jest wszechstronnie badany w aspekcie jego przydatności jako pomocnika chiralnego.[12-14] Powszechnie znane są przykłady użycia sultamu Oppolzera w wielu typach reakcji takich jak cykloaddycje,[90-101] addycje związków metaloorganicznych (odczynniki Grignarda, miedzioorganiczne),[102-104] wodorowanie,[105] reakcje rodnikowe,[106] fluorowanie,[107] jodolaktonizacje[108] oraz hydroksyaminacje.[109-111] We wszystkich wymienionych typach reakcji autorzy udowodnili efektywność tego związku jako pomocnika chiralnego.

Inną przyczyną zainteresowania sultamem Oppolzera była jego dostępność w obu enancjometrycznych postaciach[112] oraz łatwość jego wprowadzenia do substratu.[11,113,114] Sultam ten daje się również łatwo usunąć z produktu i praktycznie ilościowo odzyskać bez utraty czynności optycznej. Usuwania sultamu Oppolzera dokonuje się zwykle na drodze redukcji lub zasadowej hydrolizy bez lub w obecności H_2O_2.[115-121]

Na podstawie przedstawionych właściwości tego efektywnego pomocnika chiralnego uznałem, że pochodna kwasu glioksalowego zawierająca sultam **4** powinna zapewnić wysoką indukcję asymetryczną w reakcjach, które planowałem przeprowadzić w ramach niniejszej pracy.

Interesującą z syntetycznego punktu widzenia była możliwość przeprowadzenia z wysoką indukcją asymetryczną reakcji hetero-Dielsa-Aldera z udziałem (2R)-N-glioksyloilobornano-10,2-sultamu (**6**). Reakcja ta nie jest, jak wynika z doniesień literaturowych,[122] wystarczająco dobrze zbadana. W przypadku otrzymania adduktów o wysokiej czystości optycznej w reakcjach związku **6** z 1-metoksybutadienem-1,3 oraz z dienami Danishefsky'ego, planowałem wykorzystać je w totalnych syntezach aminocukrów.

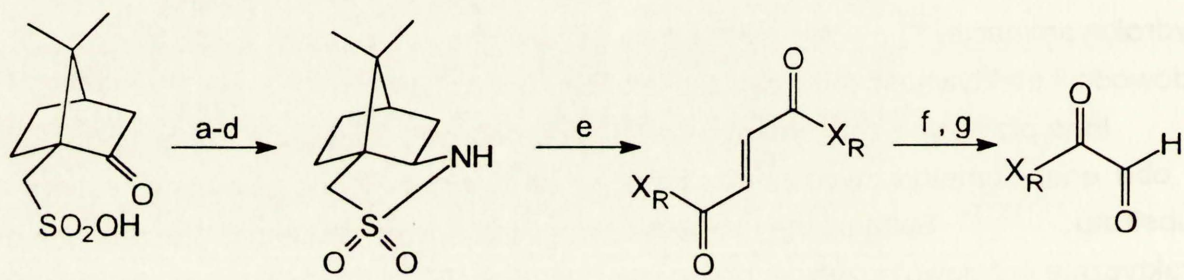
Ważne również wydało mi się porównanie możliwości indukujących N-glioksyloilobornano-10,2-sultamu (**6**) względem glioksalanu 8-fenylomentylowego (**3g**) w reakcji enowej z terminalnymi olefinami.

Tematykę moich badań postanowiłem rozszerzyć na zagadnienie usuwania sultamu **4** z produktów reakcji na drodze katalitycznego wodorowania.

III.2. Studia nad optymalizacją syntezy (2R)-N-glioksyloilobornano-10,2-sultamu

III.2.1. Wykorzystanie reakcji ozonolizy (2R)-N-krotonoilobornano-10,2-sultamu

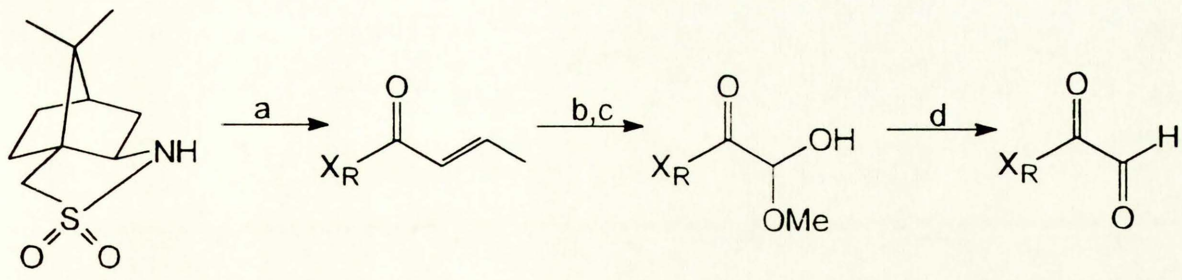
(2R)-N-Glioksyloilobornano-10,2-sultam (**6**), synteza którego została opracowana przez Jurczaka i wpółpracowników,[15] był początkowo otrzymywany na drodze ozonolizy wiązania podwójnego odpowiedniej pochodnej kwasu fumarowego **70** (Schemat 30).[15]



69 (2R)-**4** **70** **6**

Schemat 30. Odczynniki i warunki reakcji: a) PCl_5, 0°C→RT, 3h; b) NH_3/gaz/, toluen, 0°C, 1.5h; c) 1% EtONa / EtOH, MeOH, RT, 18h; d) LAH, THF, 0°C→RT, 2h; e) NaH, chlorek fumaroilu, toluen, -5°C→RT, 2h; f) O_3, CH_2Cl_2 / MeOH 1:1,-78°C, 10 min.; g) 0.2 mmHg, 115°C, 2h.

We wczesnej fazie pracy doktorskiej korzystałem z tej metody używając związku **70** otrzymanego w dość żmudny sposób. Wyjściowym substratem był tani kwas (+)-10-kamforosulfonowy **69**, który według znanej procedury przekształciłem w sultam (2R)-**4**,[11,123-125] a następnie w reakcji z chlorkiem fumaroilu otrzymałem trwały krystaliczny fumaranian **70**. Związek ten poddany ozonolizie prowadził do pożądanego N-glioksyloilobornano-10,2-sultamu (**6**). Interesująca wydała się możliwość wykorzystania znanego N-krotonoilobornano-10,2-sultamu **71** do otrzymywania związku **6** (Schemat 31).



(2R) - **4** **71** **72** **6**

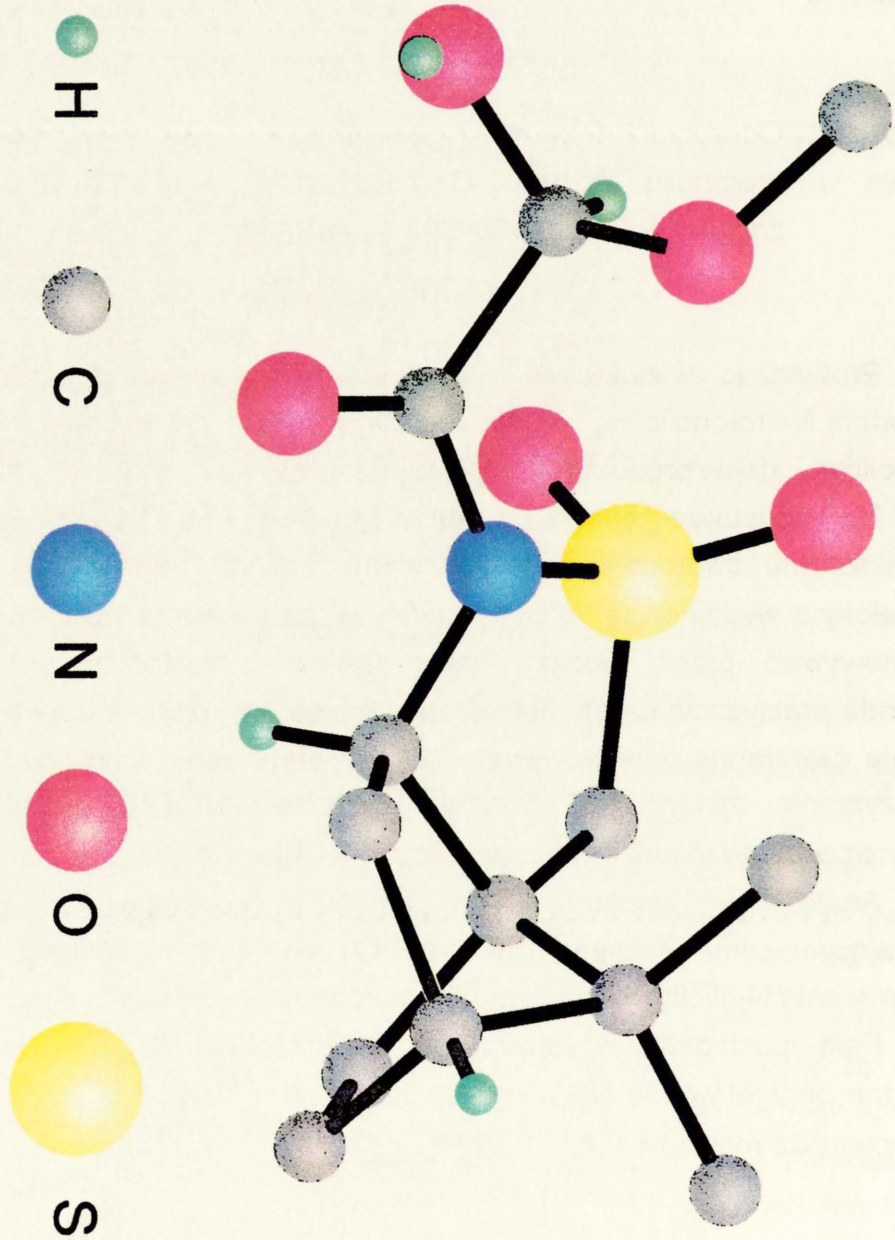
Schemat 31. Odczynniki i warunki reakcji: a) 1.2 eq NaH, toluen, chlorek krotonoilu, 3h; b) O_3, CH_2Cl_2 / MeOH 1:1, -78°C, 15 min.; c) krystalizacja z MeOH; d) 100°C, 0.1 mmHg, 2h.

Prowadząc wielokrotnie obie te reakcje stwierdziłem, że ozonoliza pochodnej N-krotonoilowej biegnie szybciej i czyściej niż ozonoliza pochodnej N-fumaroilowej, dając produkt w postaci krystalicznej.

Na podstawie badań spektroskopowych (^{1}H, ^{13}C NMR, EIHR, IR) krystalicznemu związkowi **72** przypisałem strukturę hemiacetalu. Związek **72** wydzielony z wydajnością 85%, był trwały w temperaturze pokojowej i dawał się przechowywać przez dłuższy czas. Oleista pozostałość pokrystalizacyjna zawierała praktycznie czysty hemiacetal i mogła być również używana do reakcji, lecz nie dawała się przechowywać. Takie postępowanie pozwalało na ilościowe wykorzystanie związku **6**. Struktura hemiacetalu **72** została ostatecznie potwierdzona badaniami rentgenograficznymi (Rysunek 2).

Analiza rentgenostrukturalna umożliwiła ustalenie konfiguracji S na powstającym centrum chiralności C-14. Chiralność ta jest niszczona w trakcie otrzymywania N-glioksyloilosultamu **6** na drodze dehydratacji termicznej.

Fakt posiadania krystalicznego hemiacetalu **72** umożliwił szybkie i dokładne przygotowanie N-glioksyloilosultamu **6** tuż przed reakcją, co poprawiło powtarzalność moich badań.



Rysunek 2.Rentgenograficzna struktura hemiacetalu 72.

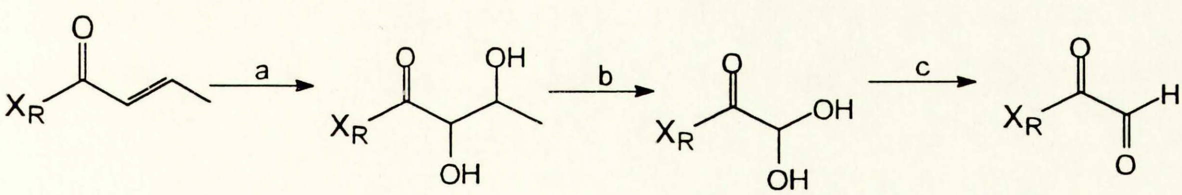
III.2.2. Synteza poprzez utleniające rozcinanie 1,2-diolu otrzymanego na drodze *cis*-hydroksylacji (2R)-N-krotonoilobornano-10,2-sultamu .

Utleniające rozcinanie 1,2-dioli mogło również zostać wykorzystane do otrzymywania (2R)-N-glioksyloilobornano-10,2-sultamu (**6**). Należało w tym celu N-krotonoilosultam **71** poddać *cis*-hydroksylacji, a następnie wydzielić powstały diol i przeprowadzić jego utleniające rozcięcie np. czterooctanem ołowiu lub nadjodanem sodowym.

W 1987 roku, Oppolzer i współpracownicy[126] badali reakcję *cis*-hydroksylacji N-krotonoilosultamu **71** przy użyciu katalitycznych ilości czterotlenku osmu w obecności N-tlenku N-metylomorfoliny.

Autorzy sugerowali nietrwałość odpowiednich dioli i wydzielali je w postaci izopropylidenowych pochodnych; z proporcji wydzielonych produktów ustalili, że indukcja w tej reakcji wynosi >99% d.e.

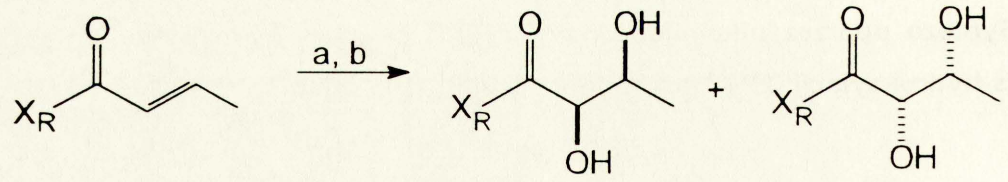
Dla syntezy N-glioksyloilosultamu obserwowana indukcja jest nieistotna, lecz ma pewne znaczenie w syntezie asymetrycznej. Powtarzając reakcję *cis*-hydroksylacji związku **71** w warunkach opisanych wcześniej wydzieliłem w postaci oleju mieszaninę dioli **73**. Następnie w wyniku utleniającego rozszczepienia ($NaIO_4/SiO_2$), stosowanego często w syntezie cukrów,[127] otrzymałem z wydajnością całkowitą 75% związek **74** (Schemat 32). Badania spektroskopowe wskazywały, że związek **74** jest hydratem N-glioksyloilobornano-10,2-sultamu.



71 **73a,b** **74** **6**

Schemat 32 Odczynniki i warunki reakcji: a) 0,3 eq OsO_4, NMO, DMF / Bu^tOH, -20^{0}C, 5h,; b) $NaIO_4$ / SiO_2 / H_2O / CH_2Cl_2, RT, 5 min.; c) 100^{0}C, 0,2 mmHg, 2h.

Prowadząc tę reakcję kilkakrotnie w większej skali doszedłem do wniosku, że należy spróbować wydzielić i opisać w postaci czystej diole **73a** i **73b** (Schemat 33).



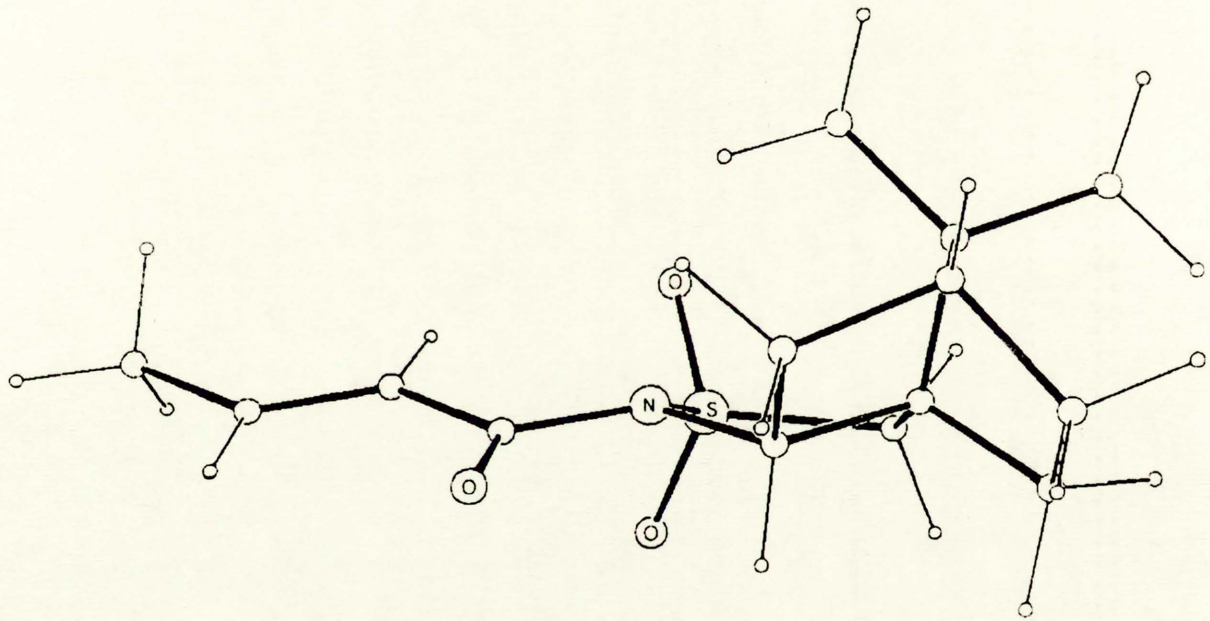
71 (14R,15S) **73a** (14S,15R) **73b**

Schemat 33. a) *cis*-hydroksylacja; b) chromatografia, a następnie krystalizacja.

Rozdziału mieszaniny dioli dokonałem chromatograficznie, stosując zmienny skład eluenta heksan : octan etylu (9:1→1:1). Otrzymane krystaliczne diole **73a** oraz **73b** w proporcji 95 : 5 były trwałe i dawały się przechowywać bez rozkładu przez dłuższy czas.

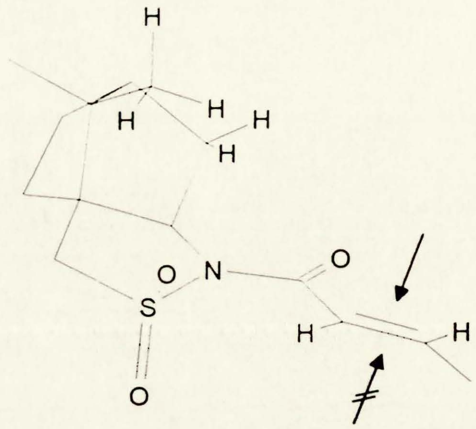
Każdy z dioli w wyniku krystalizacji z mieszaniny heksanu i octanu etylu dawał odpowiedniej jakości kryształy pozwalające na przeprowadzenie badań rentgenograficznych. Analiza otrzymanych wyników pozwoliła na przypisanie powstającemu w przewadze diolowi **73a** konfigurację (14R,15S), a diolowi **73b** konfigurację (14S,15R), zgodne z konfiguracjami postulowanymi przez Oppolzera.[126]

W celu wytłumaczenia obserwowanego w trakcie *cis*-hydroksylacji różnicowania π-facjalnego, pragnę zaproponować reaktywną konformację (2R)-N-krotonoilobornano-10,2-sultamu **71**, zbliżoną do struktury rentgenograficznej otrzymanej przez Oppolzera[11] (Rysunek 3, Schemat 34).



Rysunek 3. Rentgenogaficzna struktura (2R)-N-krotonoilobornano-10,2-sultamu (**71**).

Konformacja **H** posiada antiperiplanarne ułożenie grupy C=O względem SO_2 oraz s-*cis*planarne usytuowanie wiązań C=O/C_α-C_β (Schemat 34).

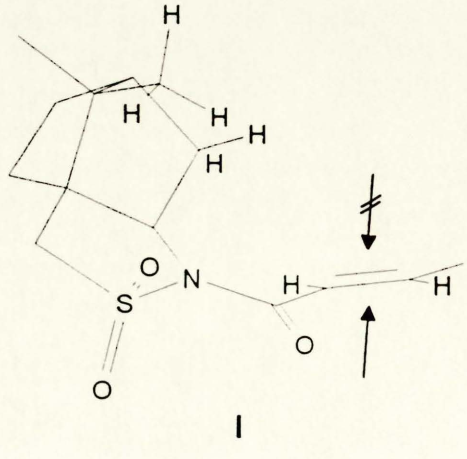


H

Schemat 34. Reaktywna konformacja związku **71**, preferowana przeze mnie.

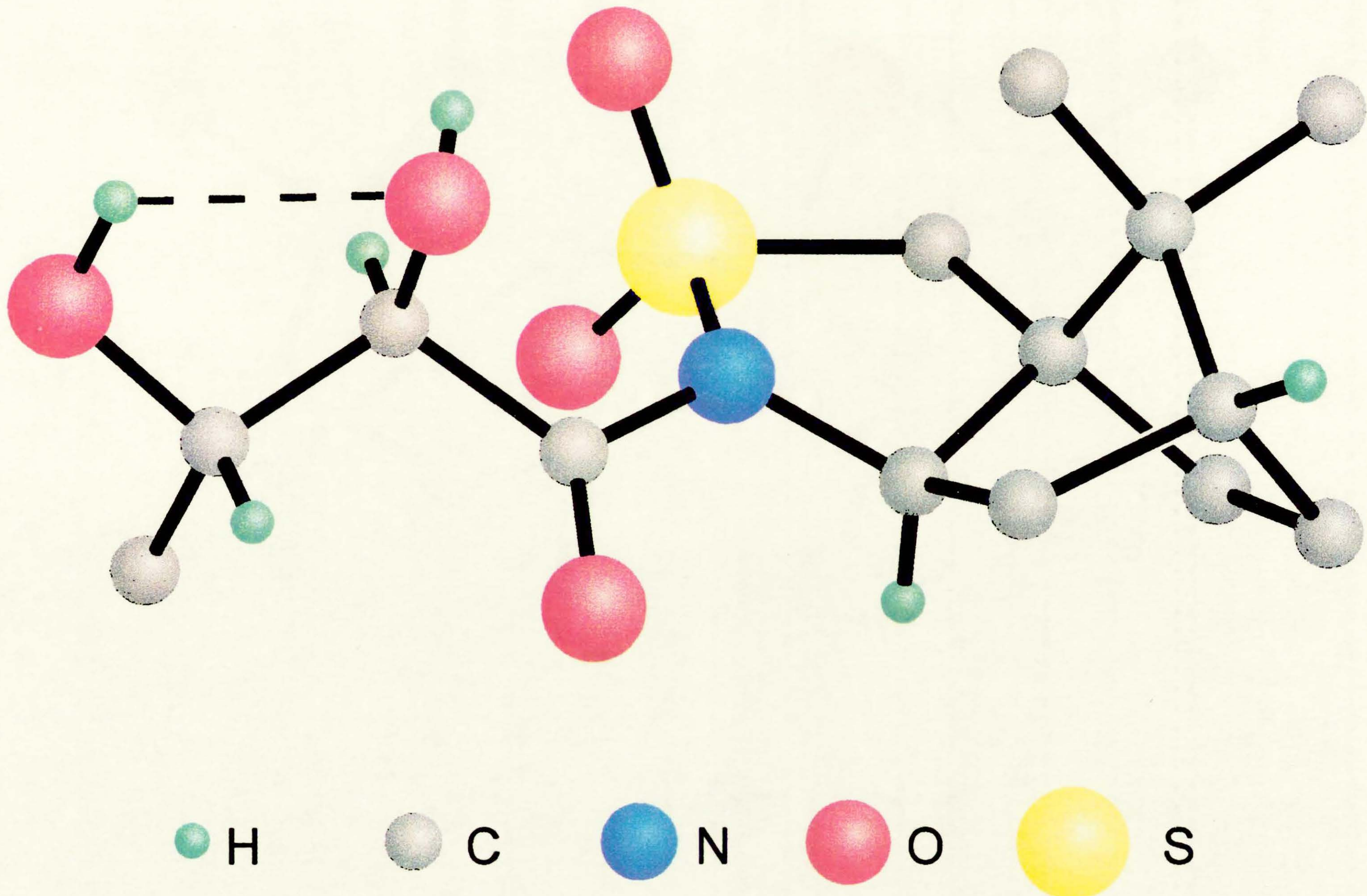
Atak czterotlenku osmu na wiązanie podwójne, kontrolowany czynnikami stereoelektronowymi, następowałby od góry szkieletu bornanowego (atak C(α)-re), co zostało zaobserwowane dla niekatalitycznych [4+2]cykloaddycji[96,97]. Obecność wiązań wodorowych widocznych w strukturach rentgenograficznych dioli zaciemnia obraz kierunku ataku OsO_4 na wiązanie podwójne (Rysunki 4 i 5).

Inny możliwy mechanizm przebiegu *cis*-hydroksylacji zakłada,[126] że reaktywna konformacja związku **71** (konformacja **I**) posiada grupę SO_2 w położeniu synperiplanarnym względem C=O oraz s-*cis*planarny układ wiązań C=O/C_α-C_β. Położenie synperiplanarne SO_2/CO może wynikać z zakładanego chelatowania funkcji tlenowych przez atom osmu. W tym przypadku czterotlenek osmu atakuje od strony mniej zatłoczonej tj. od dołu szkieletu bornanowego (atak C(α)-re) (Schemat 35).

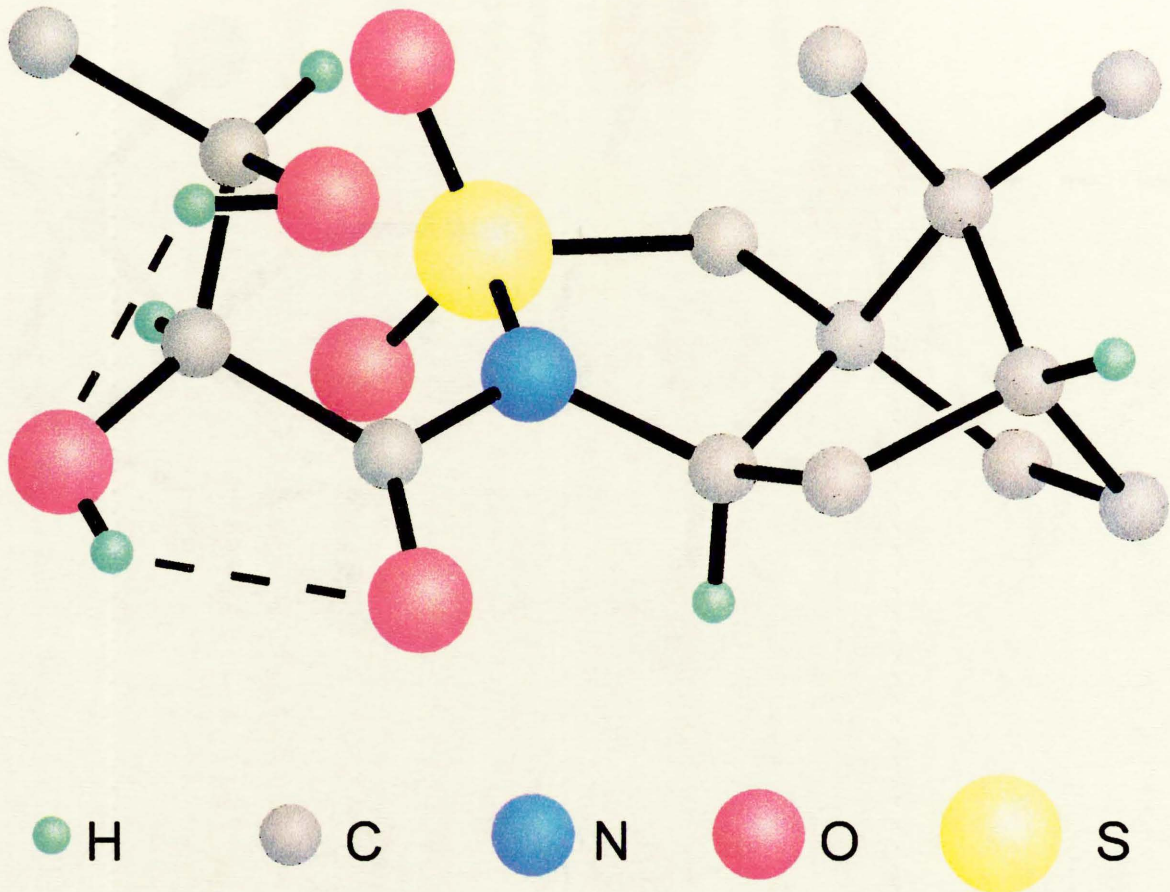


I

Schemat 35. Reaktywna konformacja związku **71**, preferowana przez Oppolzera.



Rysunek 4. Rentgenograficzna struktura produktu *cis*-hydroksylacji (14R,15S)-**73**a.



Rysunek 5. Rentgenograficzna struktura produktu *cis*-hydroksylacji (14S,15R)-**73b**.

Interesującym jest fakt, że w strukturach rentgenograficznych zarówno produktów jak i N-krotonoilosultamu **71** (konformacja **H**, Schemat 34) występuje antiperiplanarne ułożenie grupy SO_2 i CO. Nasunęło to przypuszczenie, że może jedynie w krysztale ta konformacja jest uprzywilejowana. Na podstawie obliczeń kwantowo-mechanicznych AM1,[128] wykonanych w naszym zespole stwierdziliśmy, że dla pojedynczej cząsteczki konformacja **H** jest nieznacznie preferowana w stosunku do pozostałych (Tabela 12).

Tabela 12. Wartości energii i kątów dwusiecznych w konformerach związku **71**

Konfor macja	Wzajemne położenie CO/SO_2	Kąt torsyjny α[°] C=O/N-S	Wzajemne położenie CO/ C_α=C_β	Kąt torsyjny θ[°] CO/C_α=C_β	Energia [kJ/mol]	Różn. energii [kJ/mol]
H	antiperiplanarne	+171.30	s-*cis*-planarne	-6.98	-3928.858	0
	antiperiplanarne	+163.69	s-*trans*-planarne	-139.47	-3926.291	+2.57
I	synperiplanarne	-6.31	s-*cis*-planarne	-28.40	-3927.156	+1.70
	synperiplanarne	-3.59	s-*trans*-planarne[a]	+114.72	-3925.379	+3.58

[a]wiązanie podwójne prawie prostopadle do grupy C=O

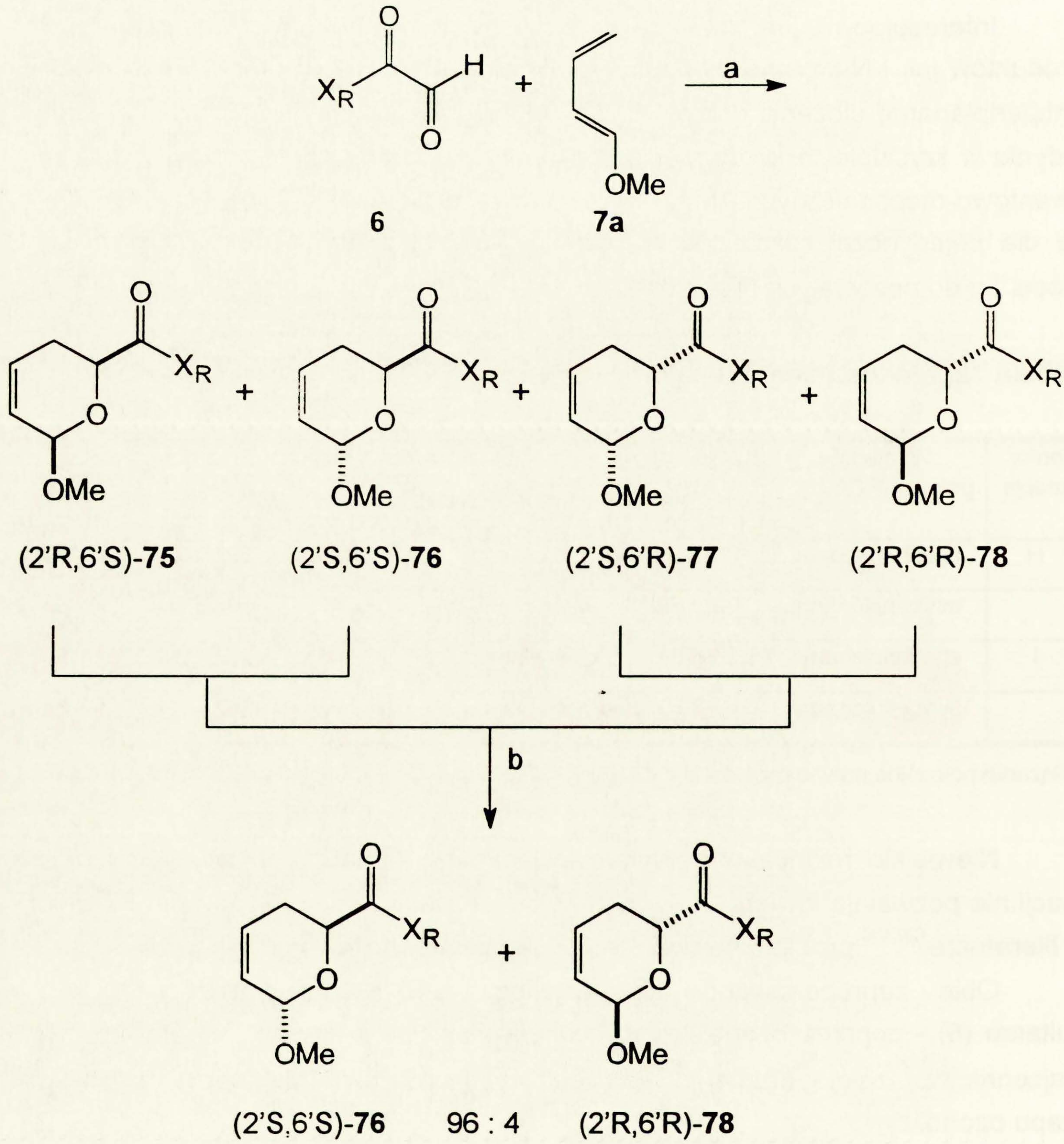
Niewielkie różnice w zoptymalizowanych energiach reaktywnych konformacji nie pozwalają stwierdzić, który mechanizm faktycznie ma miejsce. Również w literaturze[129,130] problem mechanizmu *cis*-hydroksylacji uznaje się za otwarty.

Obie zaproponowane drogi syntezy (2R)-N-glioksyloilobornano-10,2-sultamu (**6**) - poprzez ozonolizę lub *cis*-hydroksylację mają swoje wady i zalety. Najcenniejszą zaletą drugiej z nich jest wyeliminowanie niekiedy kłopotliwego etapu ozonolizy.

III.3. [4+2]Cykloaddycja 1-metoksybutadienu-1,3 do (2R)-N-glioksyloilobornano-10,2-sultamu

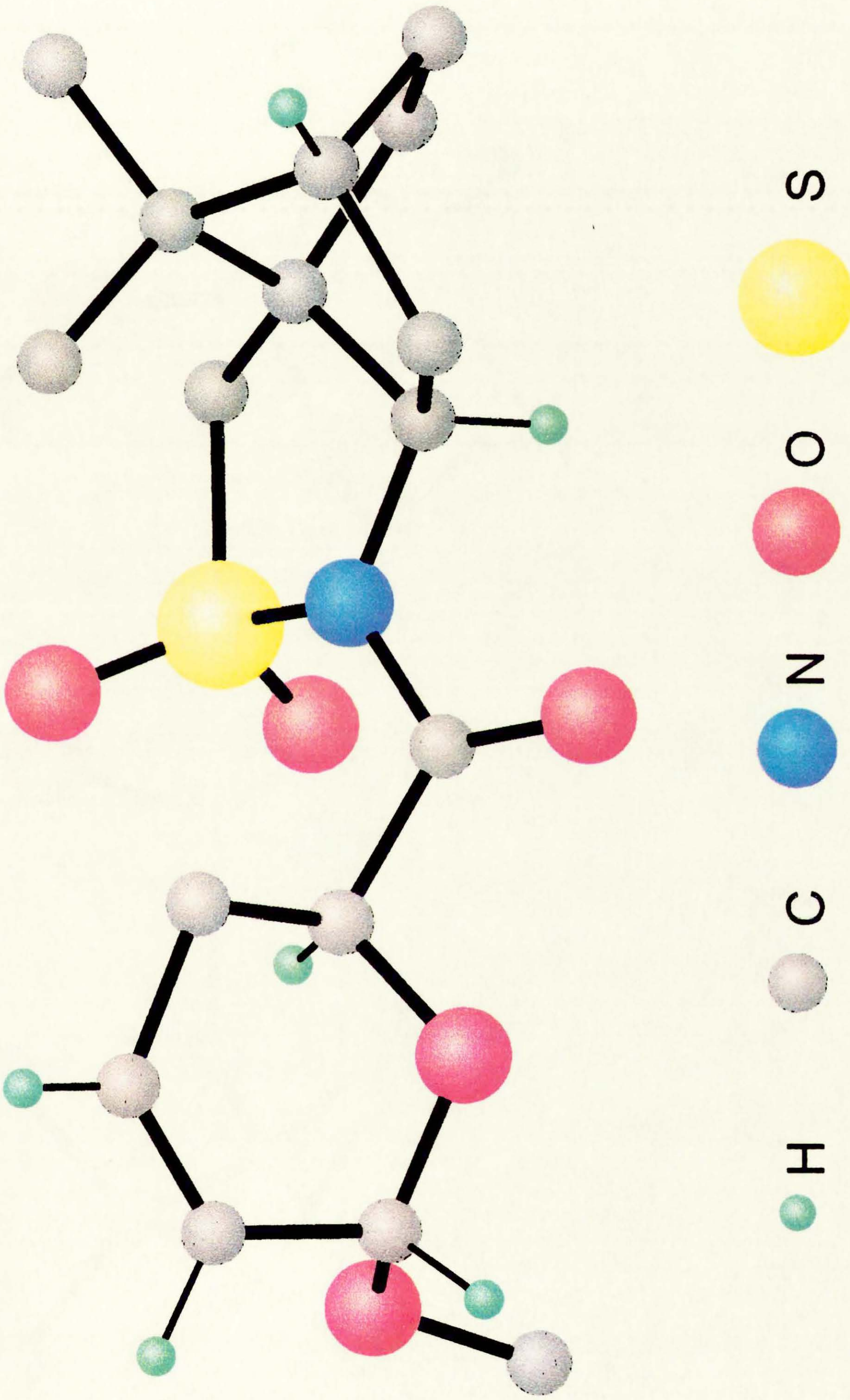
III.3.1. Określenie konfiguracji nowoutworzonych centrów chiralności na drodze analizy rentgenostrukturalnej obu diastereoizomerycznych [4+2]adduktów

Kilka lat temu[15] przeprowadzono w naszym zespole reakcję [4+2]cykloaddycji 1-metoksybutadienu-1,3 (**7a**) do (2R)-N-glioksyloilobornano-10,2-sultamu (**6**), otrzymując mieszaninę czterech diastereoizomerycznych cykloadduktów **75-78** (Schemat 36).

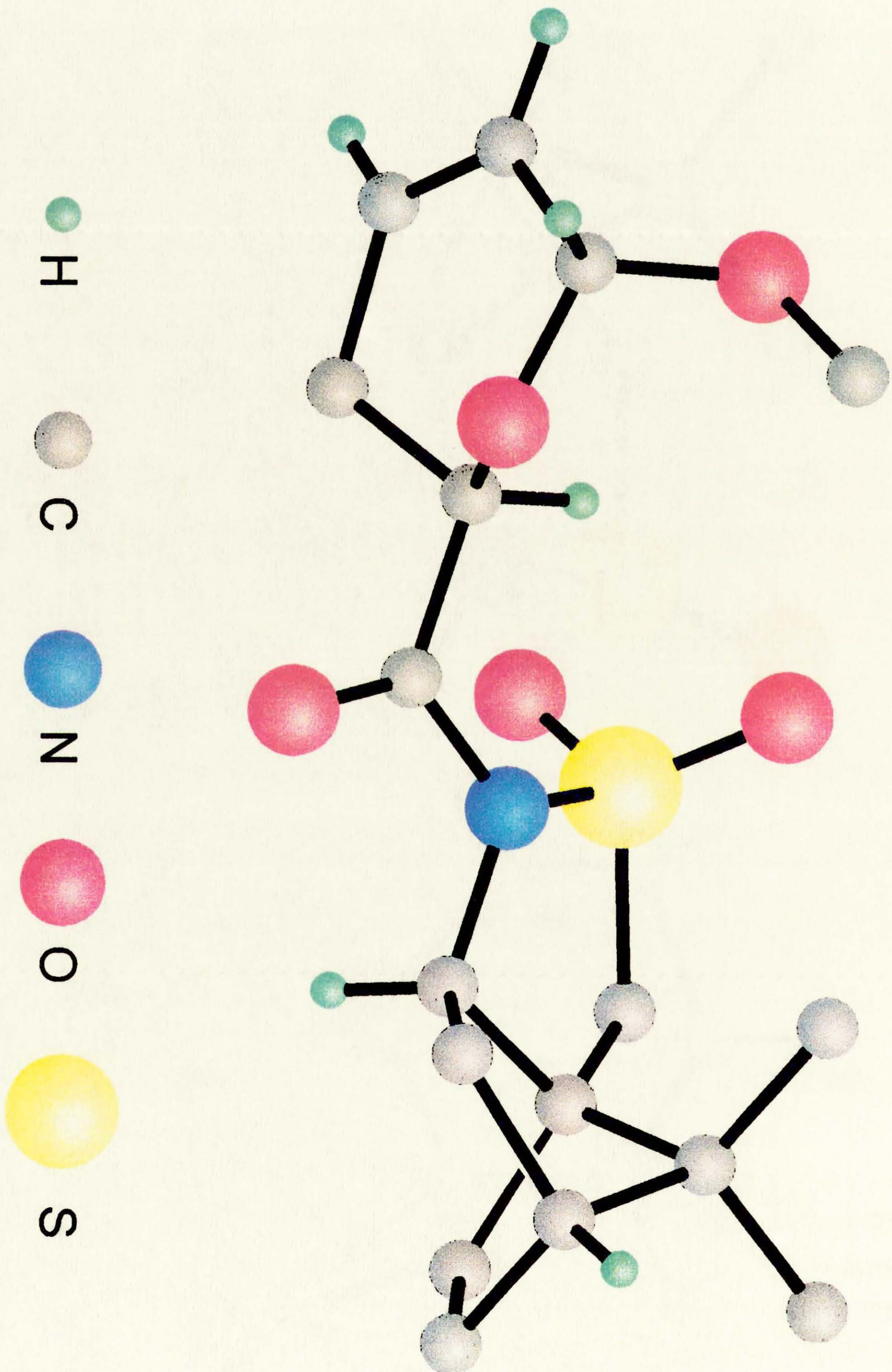


Schemat 36. Odczynniki i warunki reakcji: a) 2% mol Eu(fod)$_3$, CH_2Cl_2, RT; b) PPTS, MeOH, RT, 15h.

W wyniku izomeryzacji[131] mieszaniny diastereizomerów **75-78**, przeprowadzonej w metanolu wobec katalitycznej ilości soli pirydyniowej kwasu p-toluenosulfonowego (PPTS), otrzymałem mieszaninę dwóch krystalicznych diastereoizomerów o konfiguracji *trans* (**76** i **78**). Po rozdziale chromatograficznym i krystalizacji, oba związki **76** i **78** zostały poddane badaniom rentgenograficznym, których wyniki potwierdziły wcześniejsze przypisania konfiguracyjne drogą korelacji chemicznej:[132] (2'S,6'S) dla **76** i (2'R,6'R) dla **78** (Rysunki 6 i 7).



Rysunek 6. Rentgenograficzna struktura cykloadduktu (2'S,6'S)-**76**.



Rysunek 7. Rentgenograficzna struktura cykloadduktu (2'R,6'R)-**78**.

III.3.2. Optymalizacja syntezy

Wyniki reakcji [4+2]cykloaddycji dienu **7a** do dienofila **6** prowadzonych w różnych warunkach, przedstawiono w Tabeli 13.

TABELA 13. Asymetryczna reakcja hetero-Dielsa-Aldera **6** + **7a** → **76** + **78**

	Kwas Lewisa	Temp. [°C]	Czas [h]	Ciśnienie [bar]	Wyd. [%]	**76/78**
1	-	20	20	1	73	73:27
2	-	20	20	10 000	76	71:29
3	2% $Eu(fod)_3$	20	20	10 000	80	75:25
4	2% $Eu(fod)_3$	20	20	1	81	89:11
5	2% $Eu(fod)_3$	20	1	1	81	94:6
6	2% $Eu(fod)_3$	-15	16	1	47	96:4
7	2% $Eu(fod)_3$	-20	16	1	35	>96:4
8	2% $Eu(fod)_3$	-78	75	1	36	>96:4

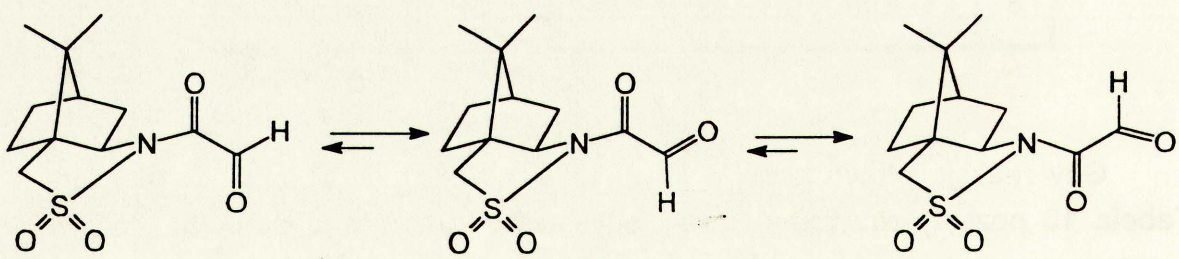
Gdy reakcję prowadzono w temperaturze pokojowej w chlorku metylenu (Tabela 13 poz. 1) otrzymano dwa *cis*-diastereoizomeryczne produkty **75** i **77** powstałe w wyniku addycji *endo* oraz dwa *trans*-diastereoizomery **76** i **78** pochodzące z addycji *egzo*. W celu ustalenia proporcji diastereoizomerów przeprowadzono podział chromatograficzny otrzymując frakcje zawierające pary diastereoizomerów **75** i **76** oraz **77** i **78**. Na podstawie proporcji sygnałów H-C(2) oraz H-C(6) par diastereoizomerów, widocznych w widmach ^{1}H NMR mieszanin zawartych w obu frakcjach chromatograficznych, ustalono ich składy.

Niektóre wyniki spośród danych w Tabeli 13 są godne odnotowania. Dla reakcji prowadzonej w normalnych warunkach ciśnienia i temperatury wydajności diastereoizomerycznych cykloadduktów są dobre, ale z raczej niskimi indukcjami asymetrycznymi (poz. 1). Dlatego w celu poprawy indukcji asymetrycznej zastosowano technikę wysokociśnieniową,[133] z lub bez dodatku $Eu(fod)_3$ jako katalizatora.[134] Zastosowanie wysokiego ciśnienia lub zarówno wysokiego ciśnienia i $Eu(fod)_3$[135] niestety nie wpłynęło znacząco na wydajność i diastereoizomeryczny skład produktów (poz. 2 i 3). Najlepsze rezultaty zarówno pod kątem wydajności

chemicznej (81%) jak i optycznej (88%) zostały osiągnięte, gdy reakcja była prowadzona w warunkach normalnego ciśnienia i temperatury w obecności $Eu(fod)_3$ w ciągu 1 godziny (poz. 5). Jeszcze lepsze wyniki indukcji asymetrycznej zostały osiągnięte w niższych temperaturach (poz. 6-8) ale kosztem dużo niższych wydajności chemicznych.

III.3.3. Stereochemiczne aspekty badanej [4+2]cykloaddycji

Przeprowadzone przez Oppolzera[97] i Currana[90] badania rentgenostrukturalne N-akryloilo- oraz N-krotonoilosultamów sugerują, że w przypadku (2R)-N-glioksyloilobornano-10,2-sultamu (**6**) najbardziej trwałą konformacją jest ta, w której ugrupowanie SO_2/CO przyjmuje położenie antiperiplanarne, natomiast CO/CHO s-*cis*-planarne. Zostało to pośrednio potwierdzone przez wyniki analizy rentgenostrukturalnej związku **72** (α S-N-C=O = 154,6°; θ O=C-C-H = -144,2°);[136] wynika z tego, że przedstawiona na Schemacie 37 konformacja **K** powinna być bardziej preferowana niż odpowiadająca jej antiplanarna konformacja **J**.



J **K** **L**

Schemat 37.

Konformacja **K** powinna być również uprzywilejowana w warunkach reakcji prowadzonych pod zwiększonym ciśnieniem, co zostało uprzednio dowiedzione dla układów glioksalanowych.[10,133] Zatem w niekatalizowanych reakcjach [4+2]cykloaddycji z udziałem aldehydu **6** należy oczekiwać nadmiaru produktu powstającego w wyniku podejścia dienu do szkieletu bornanowego "od góry" (atak C_α-si), co zostało wcześniej zaobserwowane w przypadku N-akryloilo, N-krotonoilo[90,137] oraz N-acylonitrozosultamów.[100,117] Fakty te zostały ostatnio wyjaśnione przez Kima i Currana[14] jako rezultat *cis*-1,4 przestrzennego

zatłoczenia w stosunku do α-tlenu sultamowego, analogicznie do przypadku 2,5-dimetylopirolidyny.

Na podstawie obliczeń komputerowych MM2 stwierdziliśmy, że s-*trans*-konformer **J** (47,6 kcal/mol, α S-N-C=O = -167,7°; θ O=C-CHO = -169,3°) jest faworyzowany w stosunku do konformeru **K** (48,8 kcal/mol, α S-N-C=O = -167,7°; θ O=C-CH=O = 16,2°) oraz **L** (52,7 kcal/mol; α S-N-C-O = 11,5°; θ O=C-CHO = 33,6°). Pindur i współpracownicy[138] używając programu MMX[139] znaleźli podobne rezultaty dla N-akryloilosultamu. Na tej podstawie autorzy ci tłumaczą kierunek indukcji atakiem "od dołu" spowodowanym silnymi sterycznymi oddziaływaniami grupy SO_2 na jedną ze stron podwójnego wiązania w dienofilu. Jak łatwo zauważyć wyniki obliczeń nie są zgodne z danymi doświadczalnymi, tak więc powinniśmy podchodzić do nich z ostrożnością ze względu na pomijanie w obliczeniach czynników elektronowych i nadmierne faworyzowanie czynników sterycznych.

W celu interpretacji wyników katalizowanej kwasami Lewisa reakcji [4+2]cykloaddycji dienu **7a** do aldehydu **6** wykonano szereg pomiarów IR kompleksów związku **6** z $TiCl_4$. W widmach IR zaobserwowano silne przesunięcie batochromowe drgań grupy C=O (1702→1580 cm^{-1}) oraz hypsochromowe przesunięcie zarówno dia asymetrycznych jak i symetrycznych drgań grupy SO_2 (odpowiednio 1345→1375 oraz 1140→1155 cm^{-1}). Wyniki te wskazują na występowanie pięcioczłonowego chelatu z udziałem obu grup karbonylowych związku **6** (konformacje **K** i **L**).

W celu wykluczenia przypadku istnienia chelatu z udziałem grup SO_2 i C=O porównałem uzyskane wyniki z danymi uzyskanymi z badań IR kompleksu tytanowego N-akryloilobornano-10,2-sultamu, wykonanych przez Oppolzera i współpracowników.[11] Badania te wykazały batochromowe przesunięcie sygnałów drgań zarówno grupy C=O jak i SO_2, odpowiadające SO_2/CO synperiplanarnej oraz CO/CH=CH_2 s-*cis*-planarnej strukturze N-alkyloilosultamu. Pozwoliło to wytłumaczyć kierunek indukcji asymetrycznej w reakcji cyklopentadienu z tym dienofilem, przy założeniu podejścia dienu do szkieletu bornanu "od dołu", (atak C_α-re).

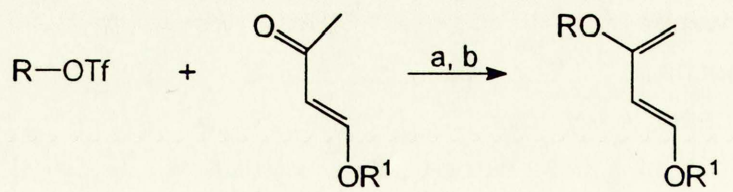
Na podstawie powyższego porównania należy oczekiwać preferowania konformacji **K** względem **L** w stanie przejściowym katalizowanej cykloaddycji dienu **7a** do dienofila **6**. Konsekwencją tego powinno być podejście dienu **7a** "od góry" (atak C_α-si), zatem od tej samej strony jak w przypadku reakcji niekatalizowanej, co w pełni potwierdziły uzyskane wyniki indukcji asymetrycznej.

III.4. Cyklokondensacje dienów Danishefsky'ego z (2R)-N-gloksyloilobornano-10,2-sultamem

Reakcje [4+2]cykloaddycji z udziałem aldehydów prowadzą do dobrze znanych układów dihydropiranów. Na tej podstawie zostało zrealizowanych wiele totalnych syntez różnorodnych heksoz.[140,141] Zastosowanie zmodyfikowanych przez Danishefsky'ego dienów w reakcjach hetero-Dielsa-Aldera, katalizowanych kwasami Lewisa, pozwoliło uzyskać wiele użytecznych heksoz między innymi talozy,[142] 4-deoksymannozy, chalkozy,[143] fukozy[144] i daunozaminy.[144] Korzystając z tych danych literaturowych postanowiłem zastosować (2R)-N-gloksyloilobornano-10,2-sultam (**6**) do reakcji cyklokondensacji z udziałem dienów Danishefsky'ego.

III.4.1. Synteza dienów Danishefsky'ego

Klasyczna metoda otrzymywania dienu Danishefsky'ego (1-metoksy-3-trimetylosililoksybutadien-1,3)[145] polegała na reakcji chlorku trimetylosililowego z 3-metoksycyklobutanonem. Na podstawie danych literaturowych,[144,146] stwierdziłem, że dużo prostszą i wydajniejszą jest metoda wykorzystująca tryflany sililowe. W oparciu o tę metodę otrzymałem szereg zmodyfikowanych dienów Danishefsky'ego (Schemat 38)..



79a R = TMS
b R = TBDMS
c R = TIPS

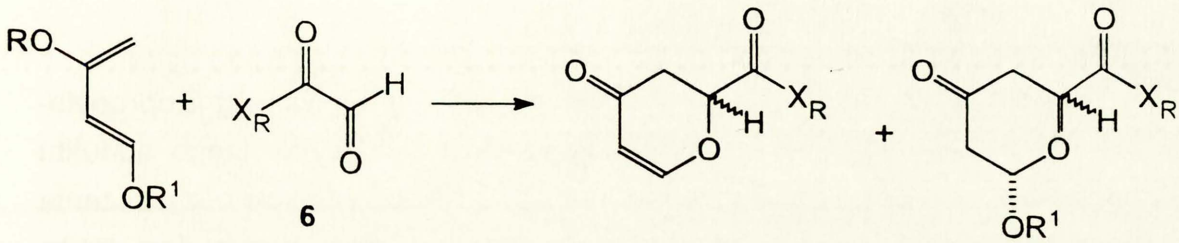
80a R' = Me
b R' = Et

81a R = TMS R' = Me
b R = TMS R' = Et
c R = TBDMS R' = Me
d R = TIPS R' = Me
e R = TIPS R' = Et

Schemat 38. Odczynniki i warunki reakcji: a) Et_3N, Et_2O, RT, 30 min.; b) destylacja próżniowa.

III.4.2. Badanie indukcji asymetrycznej w reakcji cyklokondensacji

Prowadząc reakcję cyklokondensacji z udziałem dienów **81a** i **81b** stwierdziłem w produktach reakcji obecność oczekiwanego adduktu **82** oraz związków **83a** lub **83b** (Schemat 39).



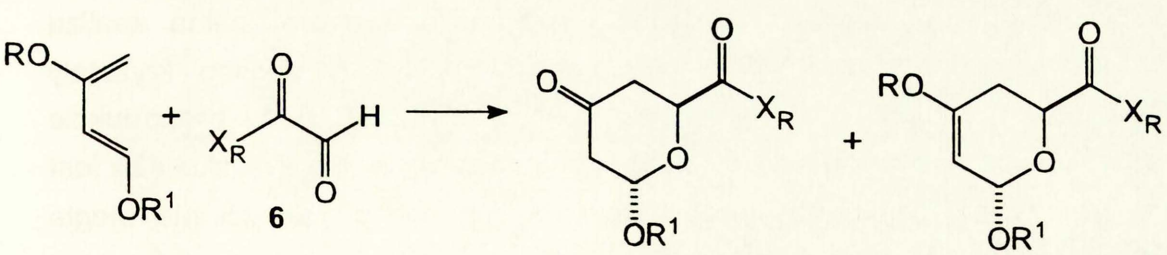
81a R=TMS, R[1]= Me
b R=TMS, R[1]= Et

82

83a R[1]=Me
b R[1]=Et

Schemat 39. Odczynniki i warunki reakcji: Eu(fod)$_3$, Et$_2$O, RT, 12h.

Wyniki tych reakcji potwierdziły znaną labilność ugrupowania trimetylosililowego, co uniemożliwiało otrzymywanie pierwotnego [4+2]cykloadduktu. Wprowadzenie bardziej trwałego zabezpieczenia, tj. t-butylodimetylosililowego, nie poprawiło radykalnie sytuacji, powstawał głównie związek **83a**, któremu towarzyszył (10%) preaddukt **84a** (Schemat 40, Tabela 14).



81c R = TBDMS R' = Me
d R = TIPS R' = Me
e R = TIPS R' = Et

83a R' = Me
b R' = Et

84a R=TBDMS R'=Me
b R=TIPS R'=Me
c R=TIPS R'=Et

Schemat 40. Odczynniki i warunki reakcji: a) Eu(fod)$_3$, Et$_2$O, RT, 48h.

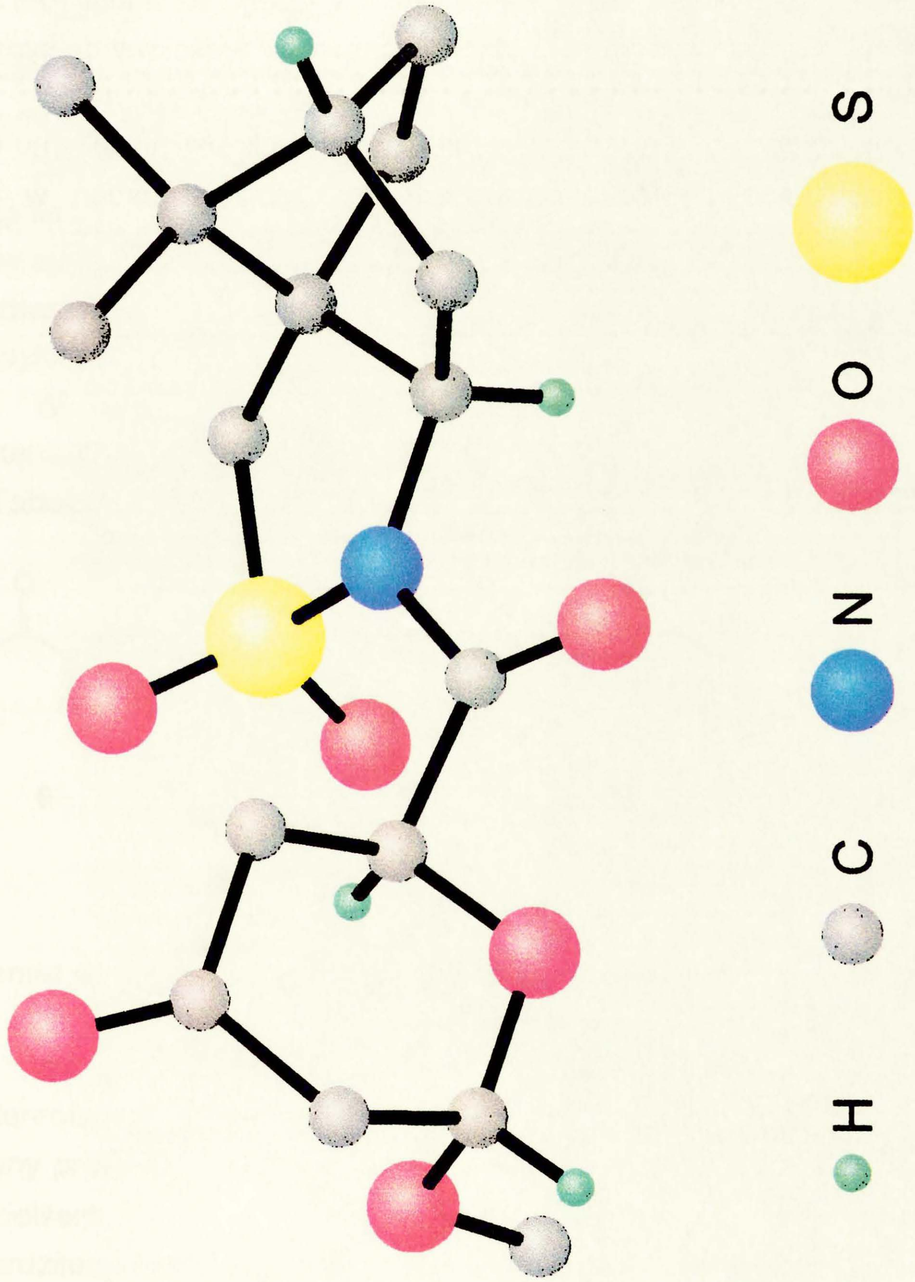
TABELA 14. Wyniki reakcji dienów **81c,d,e**, z **6**

	Dien	Wyd. [%]	**83**:**84**	Konf. abs.	d.e.[%] dla **84**
1	**81c**	50	90:10	-	-
2	**81d**	63	5:95	(2'S,6'S)	>98
3	**81e**	56	4:96	(2'S,6'S)	>98

Reakcja dienofila **6** z dienami posiadającymi ugrupowanie triizopropylosililoksy (**81d**) i (**81e**) prowadziła z dobrą wydajnością do pierwotnego adduktu **84b** lub **84c**, co zostało potwierdzone widmami ^{13}C NMR. W trakcie oczyszczania [4+2]cykloadduktów **84b i 84c** na drodze chromatograficznej, otrzymałem także niewielkie ilości związków **83a** i **83b** będące produktami usunięcia zabezpieczenia sililowego przebiegającego na kolumnie chromatograficznej.

III.4.3. Określenie konfiguracji nowoutworzonych centrów chiralności w oparciu o analizę rentgenostrukturalną związku (2'S,6'S)-83a

W celu określenia konfiguracji absolutnej na utworzonych centrach chiralności w otrzymanych preadduktach **84b** i **84c** postanowiłem otrzymać odpowiedniej jakości kryształy tych związków do badań rentgenograficznych. Krystalizacja związku **84b** z mieszaniny $CHCl_3$ / EtOH doprowadziła do otrzymania stosownych kryształów, których analiza rentgenostrukturalna nie potwierdziła oczekiwanej budowy. Dodatkowe badania spektroskopowe oraz pełna analiza rentgenostrukturalna dowiodły, że otrzymane w powyższy sposób kryształy odpowiadają strukturze **83a**. Określenie konfiguracji (2'S,6'S), w preaddukcie Danishefsky'ego **84b** w oparciu o analizę rentgenostrukturalną związku **83a** jest możliwe, przy założeniu, że stereochemia na centrach chiralności nie uległa zmianie w trakcie usuwania zabezpieczenia sililowego (Rysunek 8).



Rysunek 8. Rentgenograficzna struktura związku (2'S,6'S)-**83a**.

Otrzymane tak dobre indukcje asymetryczne dla związków **84b** i **84c** mogą zostać wykorzystane w docelowej syntezie 2,4-dideoksyheksoz. Niestety, próby katalitycznego wodorowania związku **84b** nie zostały uwieńczone powodzeniem. Spowodowane to zostało najprawdopodobniej brakiem dostępności do wiązania podwójnego, spowodowanym zawadą przestrzenną stworzoną przez rozbudowaną grupę triizopropylosililową. Z drugiej strony [4+2]cykloaddukt **84b** daje się łatwo przeprowadzić w związek **82** w wyniku krótkotrwałego działania PPTS w metanolu. Związek **82** może być również użyty jako materiał wyjściowy do syntezy 2,4-dideoksyheksoz.

Otrzymane przeze mnie wyniki cyklokondensacji N-glioksyloilosultamu **6** z dienami Danishefsky'ego są jedynie wstępem do szerszych badań w tym zakresie.

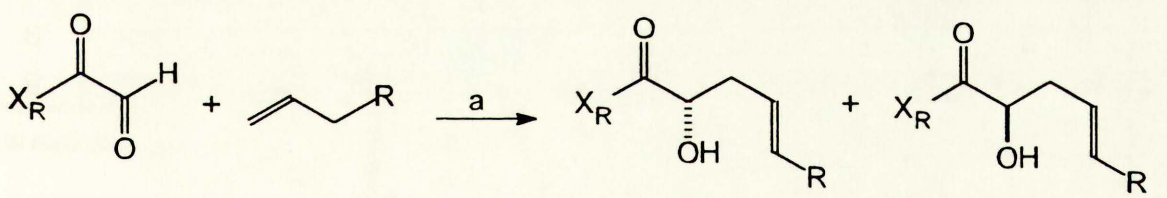
III.5. Reakcje enowe

III.5.1. Określenie konfiguracji nowoutworzonych centrów chiralności na podstawie analizy rentgenostrukturalnej głównego adduktu enowego

W ostatnich latach obserwuje się wzrost zainteresowania karbonylowymi reakcjami enowymi,[60,61] spowodowany osiągnięciem wysokich indukcji asymetrycznych w tych reakcjach.

Jak to przedstawiłem w części przeglądowej, bardzo dobre rezultaty zostały osiągnięte w tych karbonylowych reakcjach enowych, w których użyto glioksalany zawierające wysoce efektywne chiralne pomocniki. Na tym tle istotnym wydało mi się zbadanie czy równie stereochemicznie efektywnym enofilem okaże się N-glioksyloilosultam **6**.

W tym celu przeprowadziłem reakcję enową z terminalnymi olefinami (pentenem-1 i heksenem-1) oraz porównawczo z allilotrimetylosilanem (Schemat 41, Tabela 15).



6

85 a R = Et
b R = Pr^n
c R = $SiMe_3$

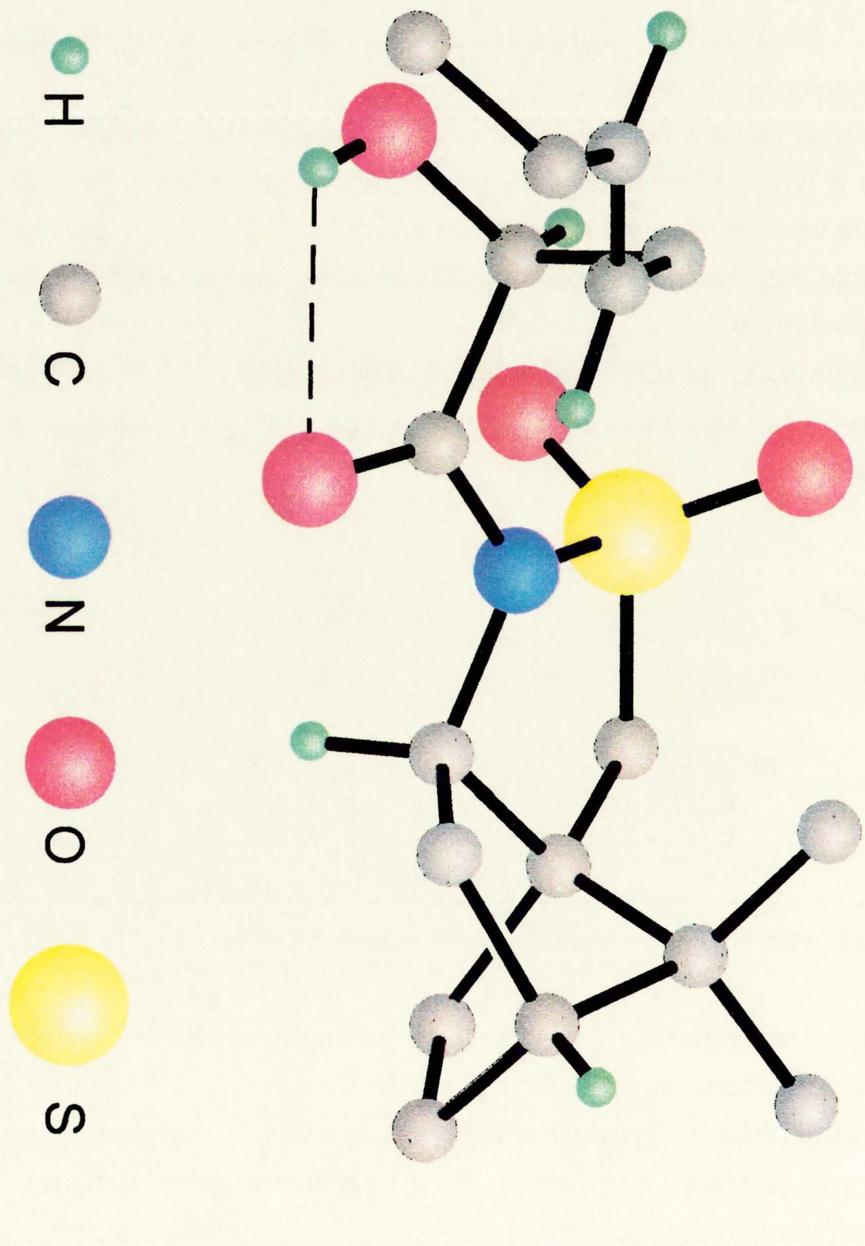
86 a R = Et
b R = Pr^n
c R = H

87 a R = Et
b R = Pr^n
c R = H

Schemat 41. Warunki oraz wyniki reakcji zebrano w Tabeli 15.

We wszystkich przypadkach otrzymałem wyłącznie dwa diastereoizomeryczne produkty **86** i **87** oba o konfiguracji E wiązania podwójnego. Główny produkt **86a**, otrzymany w reakcji N-glioksyloilosultamu **6** z pentenem-1, wydzieliłem w postaci krystalicznej. Na podstawie analizy rentgenostrukturalnej stwierdziłem konfigurację S na nowoutworzonym centrum chiralności (Rysunek 9).

Na tej podstawie przyjąłem, że w pozostałych przypadkach głównym produktem jest zawsze związek o konfiguracji S, co potwierdziłem w dalszej części badań własnych korelacją chemiczną.



Rysunek 9. Rentgenograficzna struktura produktu reakcji enowej (14*S*)-**86a**.

III.5.2. Badanie indukcji asymetrycznej w reakcji enowej z udziałem (2R)-N-glioksyloilobornano-10,2-sultamu

Wydajności chemiczne reakcji oraz indukcje asymetryczne zmieniały się w zależności od użytego kwasu Lewisa, rozpuszczalnika oraz temperatury. Wyniki oraz warunki reakcji przedstawiłem w Tabeli 15.

TABELA 15. Wyniki reakcji N-glioksyloilosultamu **6** z olefinami **85a,b,c**

	Olefina	Kwas Lewisa	Rozpuszczalnik	Temp. [°C]	Czas [h]	Wyd. [%]	**86:87**	Konf. abs.	d.e. [%]
1	**85a**	$SnCl_4$	CH_3NO_2	0-5	36	95.0	55:45	S	10
2	**85a**	$SnCl_4$	CH_2Cl_2	+20	2	86.8	66:34	S	32
3	**85a**	$SnCl_4$	CH_2Cl_2	-78	48	77..8	84:16	S	68
4	**85b**	$SnCl_4$	CH_2Cl_2	-78	48	68.1	76:24	S	52
5	**85c**	$SnCl_4$	CH_2Ci_2	-78	19	45.0	69:31	S	38
6	**85c**	$SnCl_4$	CH_2Cl_2	-40	4	79.0	63:31	S	26
7	**85a**	$ZnBr_2$	THF[a]	0	12	-	-	-	-
8	**85c**	$ZnCl_2$	CH_2Cl_2	0	2	69	89:11	S	78
9	**85c**	$ZnBr_2$	CH_2Cl_2	0	2	74	91:9	S	82

[a]) w reakcji stwierdzono ślady produktów

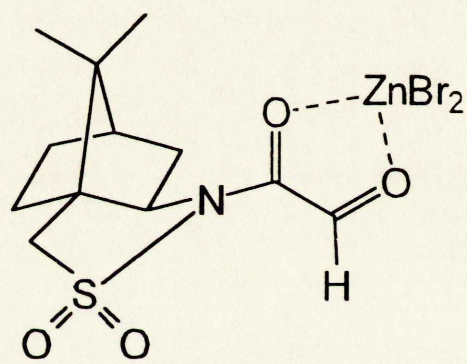
Indukcje asymetryczne wyznaczyłem na podstawie widm ^1H NMR mieszanin poreakcyjnych, oraz potwierdziłem dla kilku przypadków wydzielając chromatograficznie obydwa diastereoizomery w czystej postaci.

Oznaczenie składu mieszanin w oparciu o widma ^1H NMR było możliwe dzięki dużej różnicy przesunięć chemicznych (0,08 ppm) sygnałów protonów H-C(2) obu diastereoizomerów, co pozwalało na ich dokładną integrację.

Analizę otrzymanych wyników rozpocznę od omówienia wpływu rozpuszczalnika (Tabela 15 poz. 1 i 7). Zastosowanie nitrometanu było związane z faktem osiągnięcia w jego środowisku wysokiej indukcji (31,2%) dla reakcji enowej glioksalanu (R)-mentylowego (**3a**) z pentenem-1, prowadzonej wobec $SnCl_4$.N-glioksyloilosultam **6** dał w tych warunkach z wysoką wydajnością (95%) oczekiwane produkty **86a** i **87a**, jednak z bardzo niską indukcją asymetryczną. Zastosowanie tetrahydrofuranu (THF) jako dobrego rozpuszczalnika dla słabego kwasu Lewisa, jakim jest bromek cynku było chybione gdyż THF silniej kompleksował bromek cynku w stosunku do substratu, powodując zahamowanie

przebiegu reakcji. Z tych względów wszystkie pozostałe reakcje prowadziłem w chlorku metylenu.

Ważnym czynnikiem determinującym proporcje produktów była temperatura. W trakcie jej obniżania obserwowałem wzrost indukcji przy jednoczesnym spadku wydajności reakcji (Tabela 15 poz. 2 i 3 oraz 5 i 6). Porównanie wyników reakcji w zależności od rodzaju olefiny wskazuje, że z pentenem-1 (Tabela 15, poz. 3 - 5) reakcje przebiegały z najlepszymi wydajnościami zarówno chemicznymi jak i optycznymi. Najlepszą stereoselektywność uzyskano w reakcjach prowadzonych z bromkiem cynku jako katalizatorem (Tabela 15 poz. 8 i 9).[147] Cynk jest metalem chelatującym i utrwala uprzywilejowaną s-*cis* konformację grup CO/CHO (Schemat 42). Obniżenie indukcji przy zastosowaniu $ZnCl_2$ świadczy o wpływie rodzaju przeciwjonu na stereochemiczny przebieg tej reakcji.



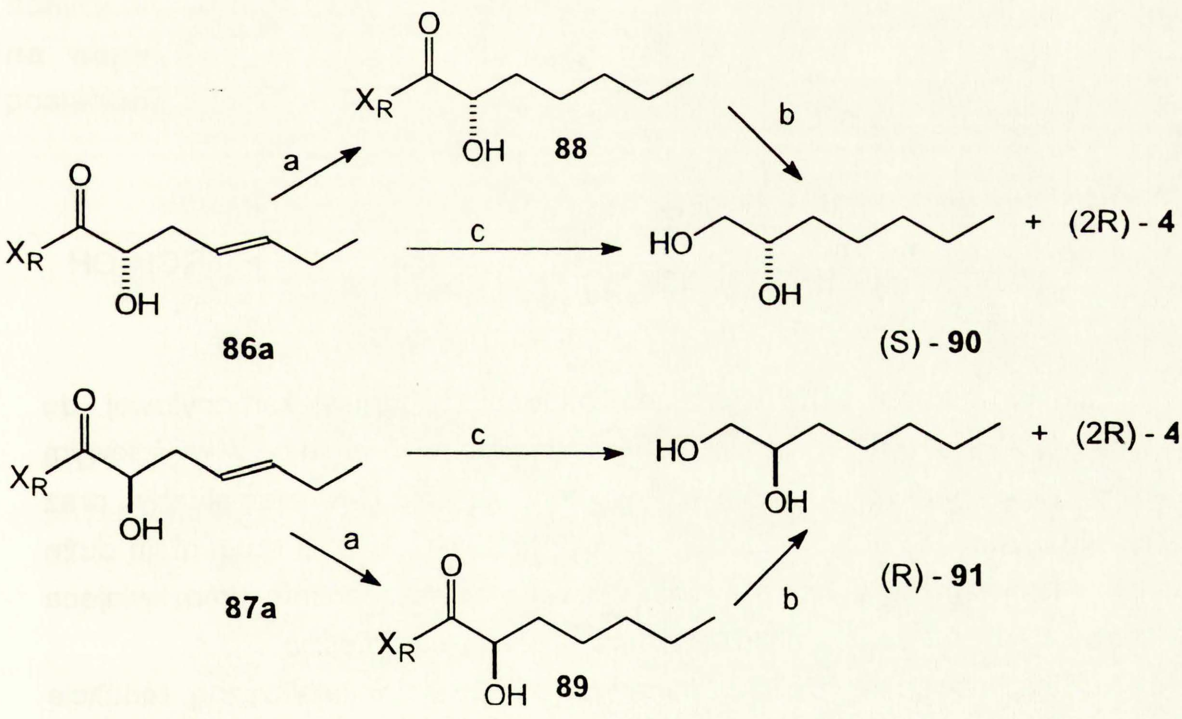
Schemat 42.

Ostatnie wyniki dowodzą, że (2R)-N-glioksyloilobornano-10,2-sultam (**6**) jest w stanie dorównać efektywnością najlepszym znanym dotąd enofilom takim jak glioksalan (R)-8-fenylomentylowy (**3g**) czy (R)-*trans*-2-fenylocykloheksylowy (**3h**).

Przedstawione powyżej wyniki należy traktować jako wstęp do kontynuowanych już obszerniejszych badań nad przebiegiem asymetrycznej reakcji enowej. Otrzymane produkty **86a-c** i **87a-c** mogą w łatwy sposób zostać przeprowadzone w wicynalne diole (Rozdział III.6). Diole te są szeroko wykorzystywane w totalnych syntezach produktów naturalnych, takich jak kwas parasorbowy,[148] masoilakton,[148,149] lakton jaśminowy,[150] chalkogran,[151] prostaglandyny E_3 i $F_{3\alpha}$[152] oraz antybiotyki jonoforowe.[73]

III.6. Nowa metoda usuwania (2R)-bornano-10,2-sultamu na drodze hydrogenacji wiązania amidowego

Ustalenie konfiguracji absolutnej w optycznie czynnych produktach reakcji jest ważnym elementem syntezy organicznej. Dotychczas w otrzymanych przeze mnie produktach ustalenie konfiguracji na nowoutworzonych centrach chiralności dokonałem w oparciu o analizę struktur rentgenograficznych. Otrzymanie krystalicznego produktu, celem przeprowadzenia analizy rentgenograficznej, nie zawsze jest możliwe, często łatwiejszą i tańszą metodą jest korelacja chemiczna. Potwierdzenie konfiguracji absolutnej w produktach reakcji enowej (2R)-N-gliolsyloilobornano-10,2-sultamu (**6**) z pentenem-1 postanowiłem przeprowadzić wykorzystując korelację chemiczną polegającą na otrzymaniu znanych odpowiednich 1,2-dioli (Schemat 43).



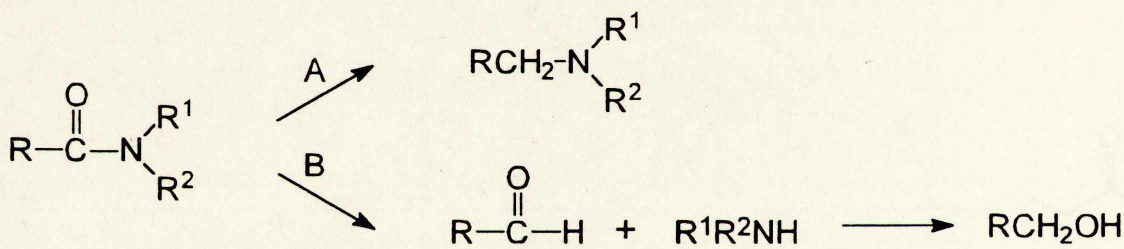
Schemat 43. a) Pd/C, H_2, AcOEt ; b) LAH, THF; c) Pt (z PtO_2), H_2, AcOEt.

W tym celu addukt **86a** poddałem katalitycznemu wodorowaniu (Pd/C) otrzymując związek **88**, który następnie redukowałem glinowodorkiem litowym otrzymując diol **90**, którego skręcalność odpowiadała (2S)-heptandiolowi-1,2. Wynik ten był zgodny z wcześniejszym przypisaniem konfiguracji S na węglu C-14 na podstawie struktury rentgenograficznej. Stosując analogiczną procedurę

wykonałem wodorowanie adduktu **87a**, wydzielając produkt **89**, który po redukcji dał (2R)-heptandiol-1,2 (**91**).

Zmieniając katalizator wodorowania wiązania podwójnego z Pd/C na katalizator Adamsa otrzymałem nieoczekiwany wynik. Poza uwodornieniem wiązania podwójnego, nastąpiła redukcja ugrupowania imidowego prowadząca bezpośrednio do wcześniej opisanych odpowiednio dioli **90** i **91** oraz sultamu (2R)-**4**. (Schemat 43)

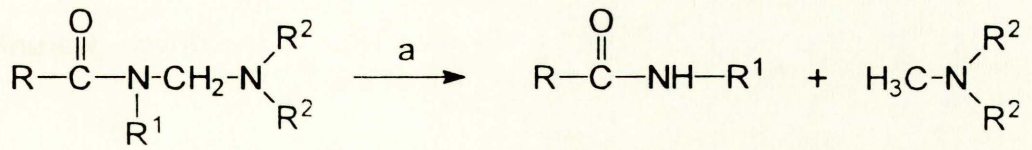
Otrzymane rezultaty wymagały dokładniejszego przyjrzenia się możliwościom redukcji N,N-dipodstawionych amidów i imidów. Amidy należą do związków opornych na redukcje i jedynie bardziej aktywne reagenty jak wodorki metali alkalicznych,[153] sód w ciekłym amoniaku[154] lub w 1-propanolu,[155] borany,[156-158] trichlorosilany,[159,160] niektóre borowodorki,[161,162] są wystarczająco efektywne. Przyjmowane są dwa kierunki przebiegu redukcji amidów (Schemat 44).



Schemat 44.

Pierwsza droga (A), polegająca na redukcji grupy karbonylowej do metylenowej prowadzi do amin o tej samej liczbie atomów węgla co w wyjściowym amidzie. Droga druga (B) biegnie z rozerwaniem wiązania C-N dając aldehyd oraz aminę. Aldehyd może ulegać dalszej redukcji do alkoholu. Obie drogi mają duże znaczenie syntetyczne i wciąż są poszukiwane nowe reagenty umożliwiające przeprowadzenie redukcji z większą wydajnością i selektywnością.

Ogólnie przyjmuje się, że amidy są odporne na katalityczną redukcję wodorem, choć od tej zasady znalazłem kilka odstępstw. Redukcja wodorem katalizowana chrominem miedzi[163] oraz rutenem[164] daje zgodnie z drogą (A) (Schemat 44) odpowiednią aminę. W przypadku podstawionych amidów ubocznie następuje rozszczepienie grupy N-alkilowej. Zastosowanie handlowych katalizatorów takich jak nikiel Raneya lub Pd/C w wysokich temperaturach i ciśnieniach pozwoliło na dealkilowanie II- i III- rzędowych N-aminometyloamidów[165,166] (Schemat 45).



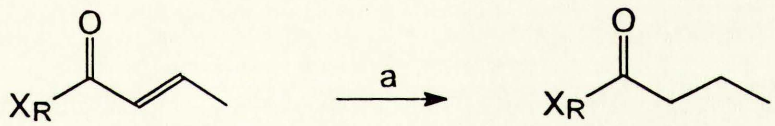
Schemat 45. a) Ni Raneya lub Pd/C, H_2, 80-140°C, 70-100 bar.

Znany jest także przykład otrzymywania trifluoroetanolu na drodze wodorowania trifluoroacetamidu w obecności katalizatora Adamsa.[167](Schemat 46).

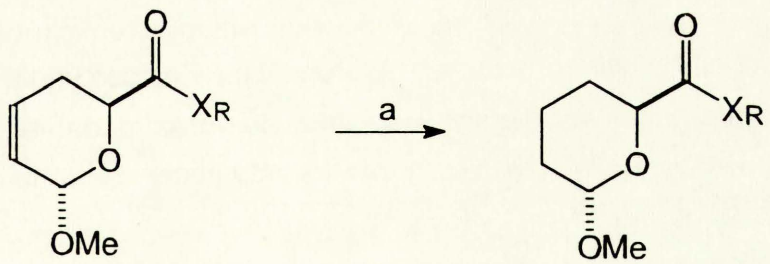
$$CF_3CONH_2 \xrightarrow{a} CF_3CH_2OH + NH_3$$

Schemat 46. a) Pt (z PtO_2), H_2, 150 atm., 90°C, wyd. 90%.

Z przytoczonych przykładów wynika, że usuwanie sultamu z produktów addycji enowej jest możliwe dzięki elektronoakceptorowemu wpływowi grupy SO_2 na wiązanie imidowe N-C=O. Pragnąc uogólnić metodę usuwania sultamu postanowiłem przeprowadzić wodorowanie związków **71** oraz **76** (Schemat 47).



71 **92**

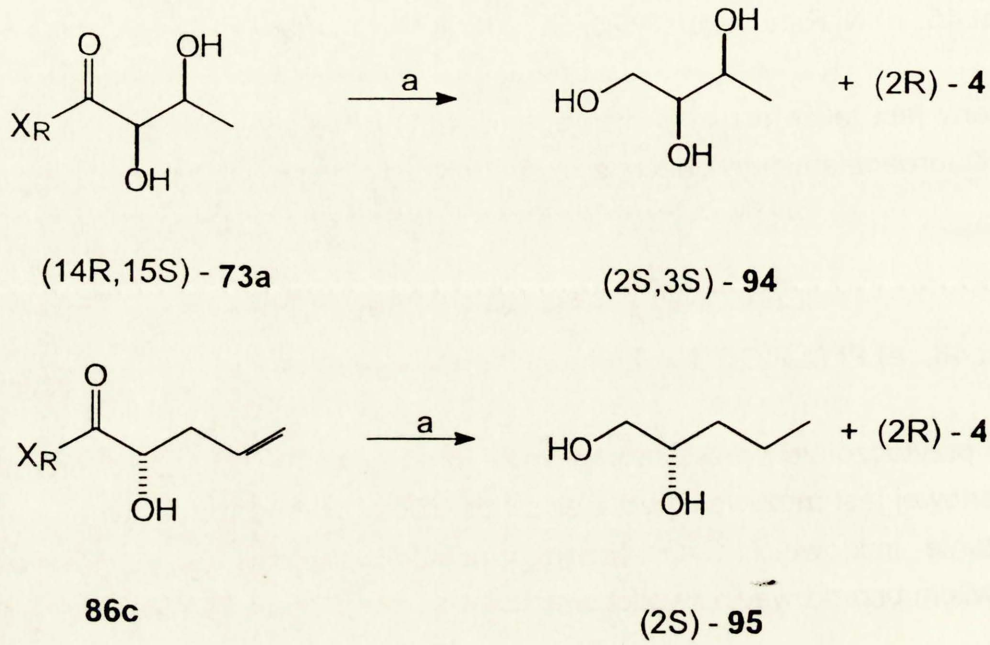


(2'S,6'S)-**76** (2'S,6'S)-**93**

Schemat 47. a) Pt (z Pt_2O), H_2, AcOEt, 3 dni, RT.

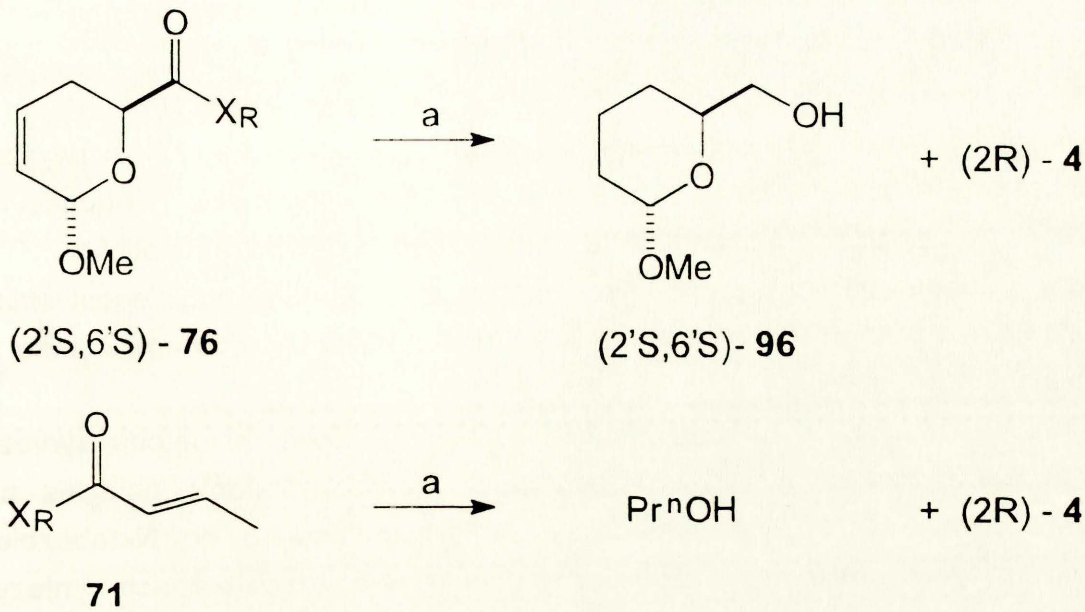
Reakcja wodorowania wiązania podwójnego nastąpiła już po kilkunastu minutach, lecz mimo długotrwałego kontynuowania reakcji nie nastąpiła redukcja wiązania imidowego. Przyczynę takiego stanu rzeczy upatrywałem w odmiennej budowie związków **71** i **76** w porównaniu ze związkami **86a** i **87a**. Wydaje się, że obecność wolnej grupy hydroksylowej w pozycji α ma duży wpływ na możliwość

usunięcia sultamu. Tezę tę potwierdziłem usuwając w łagodnych warunkach sultam (2R)-**4** ze związków **73a** oraz **86c** (Schemat 48).



Schemat 48. Odczynniki i warunki reakcji: a) Pt (z Pt_2O), H_2, AcOEt.

Otrzymane rezultaty skłoniły mnie do powtórzenia reakcji wodorowania związków **71** oraz **76** w odmiennych warunkach. Zastosowanie polarnego rozpuszczalnika, metanolu w miejsce octanu etylu, oraz dodanie katalizatora Adamsa w kilku małych porcjach umożliwiło usunięcie sultamu (2R)-**4** ze związków **71** i **76** (Schemat 49).



Schemat 49. Odczynniki i warunki reakcji: a) Pt (z Pt_2O), H_2, MeOH.

Otrzymane skręcalności pochodnych hydroksylowych (2S,3S)-**94**, (2S)-**95**, (2'S,6'S)-**96** były zgodne z literaturowymi i potwierdziły wcześniej zakładane konfiguracje nowoutworzonych centrów chiralności. Prowadząc powyższe hydrogenacje wielokrotnie stwierdziłem, że bardzo ważny dla przebiegu reakcji jest moment wprowadzenia wodoru do układu. Wcześniejsze przygotowanie platyny na drodze hydrogenacji PtO_2, a następnie wprowadzenie związku imidowego nie zapewniało sukcesu. Jedynie tworzenie się platyny *in situ* z PtO_2 w mieszaninie reakcyjnej prowadziło do pożądanych produktów.

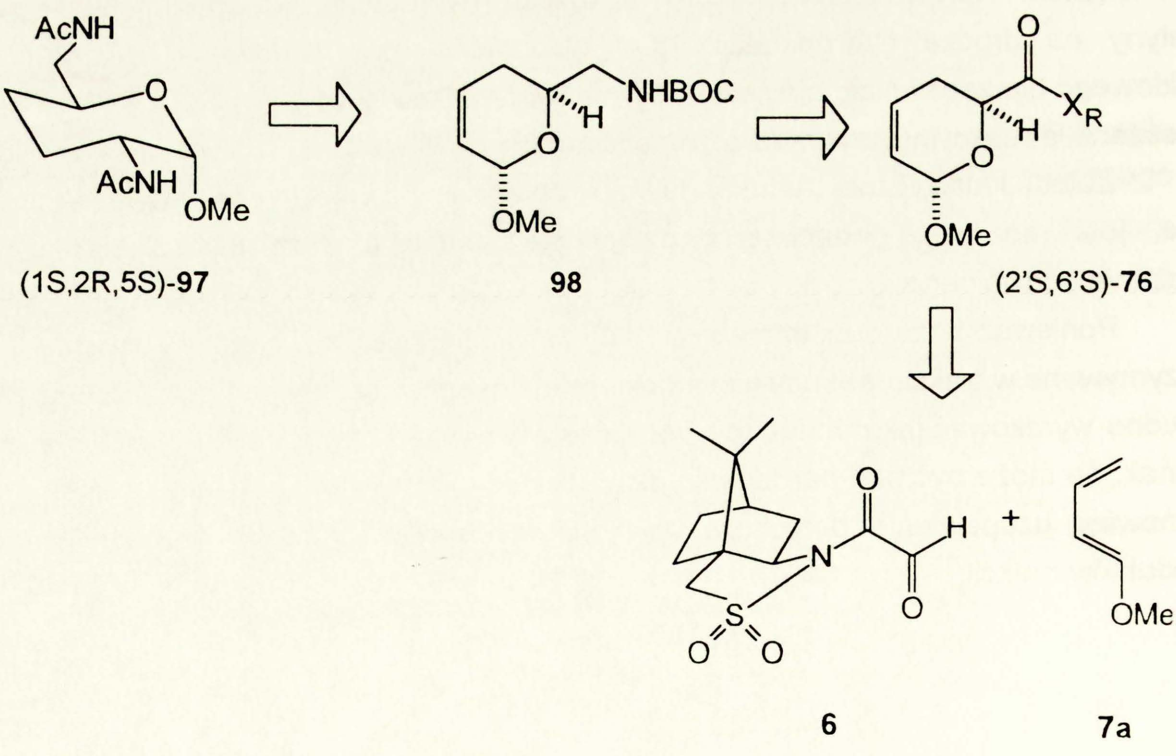
Zaletą katalitycznej redukcji nienasyconych imidów takich jak **86a**, **86c**, **87a**, jest możliwość jednoczesnego usunięcia sultamu oraz uwodorowanie wiązania podwójnego

Ponieważ bazę substratową w badaniach hydrogenacji stanowiły związki otrzymywane w trakcie wykonywania doktoratu, ilość przykładów jest ograniczona i trudno wyrokować jak metoda ta sprawdzi się dla innych związków. Wydaje się jednak, że może być ona bardzo przydatna w badaniach syntezy asymetrycznej, stanowiąc uzupełnienie dotychczas znanych sposobów usuwania sultamu z produktów reakcji.

III.7. Totalna synteza optycznie czynnej purpurozaminy C

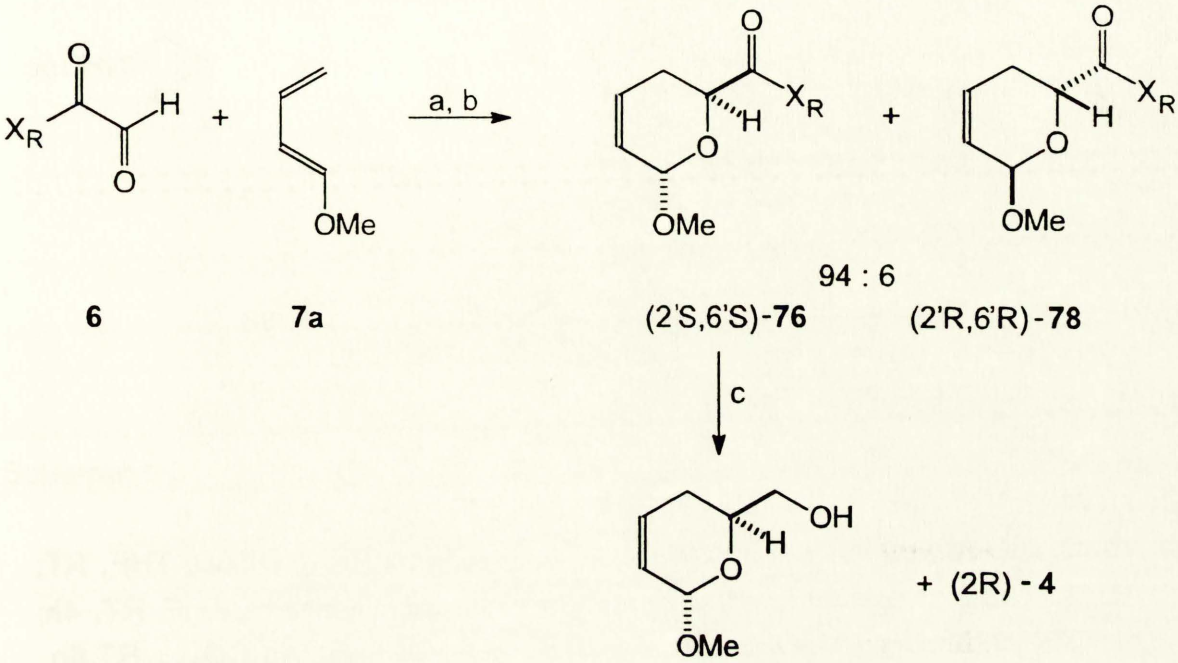
2,6-Diamino-2,3,4,6-tetradeoksy-α-D-erytro-heksopiranoza (**97**) o zwyczajowej nazwie purpurozamina C, wchodzi w skład antybiotyku gentamecyny C_{1a}.[168,169] W literaturze opisano wiele syntez tego ważnego aminocukru.[170-180] Ponieważ zainteresowanie pochodnymi purpurozaminy C w medycynie jest wciąż aktualne,[181] postanowiłem opracować nową metodę syntezy tego aminocukru w postaci optycznie czystej.

Kilka lat temu w naszym zespole została opracowana metoda syntezy racemicznej purpozaminy C.[182] Synteza ta w pierwszym etapie polegała na wysokociśnieniowej [4+2]cykloaddycji 1-metoksybutadienu-1,3 do N-zabezpieczonego glicynalu. Otrzymany racemiczny addukt, w dalszych etapach syntezy, został w sposób stereokontrolowany przeprowadzony w pożądany produkt. Analiza retrosyntetyczna (Schemat 50) oraz wyniki syntezy racemicznej purpurozaminy C wskazują, że związek docelowy można otrzymać z pochodnej 5,6-dihydro-2H-piranu **98**, łatwo dostępnej z adduktu **76**, możliwego do otrzymania na drodze stereokontrolowanej [4+2]cykloaddycji dienu **7a** do (2R)-N-glioksyloilosultamu **6**.



Schemat 50. Retrosynteza purpurozaminy C.

Korzystając z prac naszego zespołu przeprowadziłem w optymalnych warunkach (Rozdział III.3. Tabela 13 poz. 5) reakcję dienu **7a** z heterodienofilem **6**. Otrzymany addukt **76** w wyniku redukcji glinowodorkiem litowym w temperaturze pokojowej dał optycznie czysty alkohol **99** (Schemat 51).

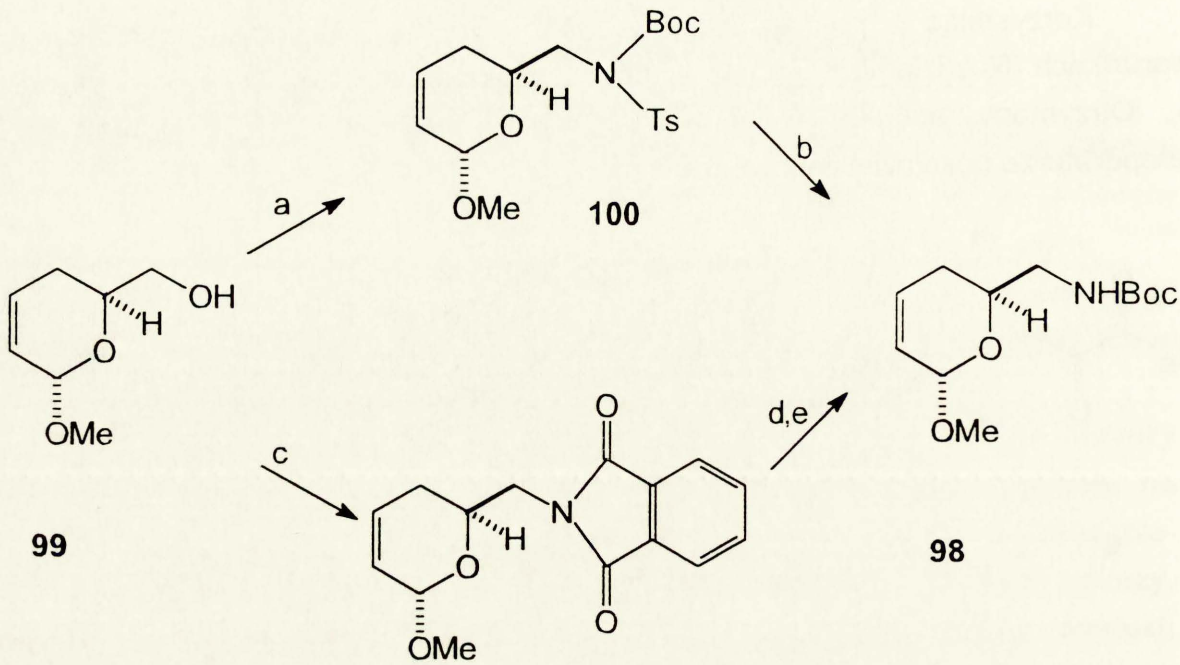


6 **7a** (2'S,6'S)-**76** (2'R,6'R)-**78**

99

Schemat 51. Odczynniki i warunki reakcji: a) 2% mol Eu(fod)$_3$, CH_2Cl_2, RT, 10h; b) PPTS, MeOH, RT, 10 h, krystalizacja z MeOH; c) LAH, Et_2O, 0°C → RT, 2h.

Poprawa wydajności oraz uniknięcie chromatografii było możliwe gdy zamiast dotychczas używanego rozpuszczalnika THF, zastosowałem eter dietylowy. Słaba rozpuszczalność adduktu **76** w eterze powodowała wydłużenie czasu redukcji, ale jednocześnie powstający w wyniku redukcji sultam (2R)-**4** krystalizował przy zatężeniu frakcji eterowej umożliwiając wydzielenie czystego alkoholu **99** z ługów pokrystalicznych. Modyfikacja ta była istotna, gdyż alkohol **99** jest wyjątkowo lotny. Początkowy plan wymiany grupy hydroksylowej w alkoholu **99** na grupę aminową poprzez tosylowanie, reakcję z azydkiem sodu, a następnie redukcję do aminy, postanowiłem uprościć przez zastosowanie reakcji Mitsunobu (Schemat 52).

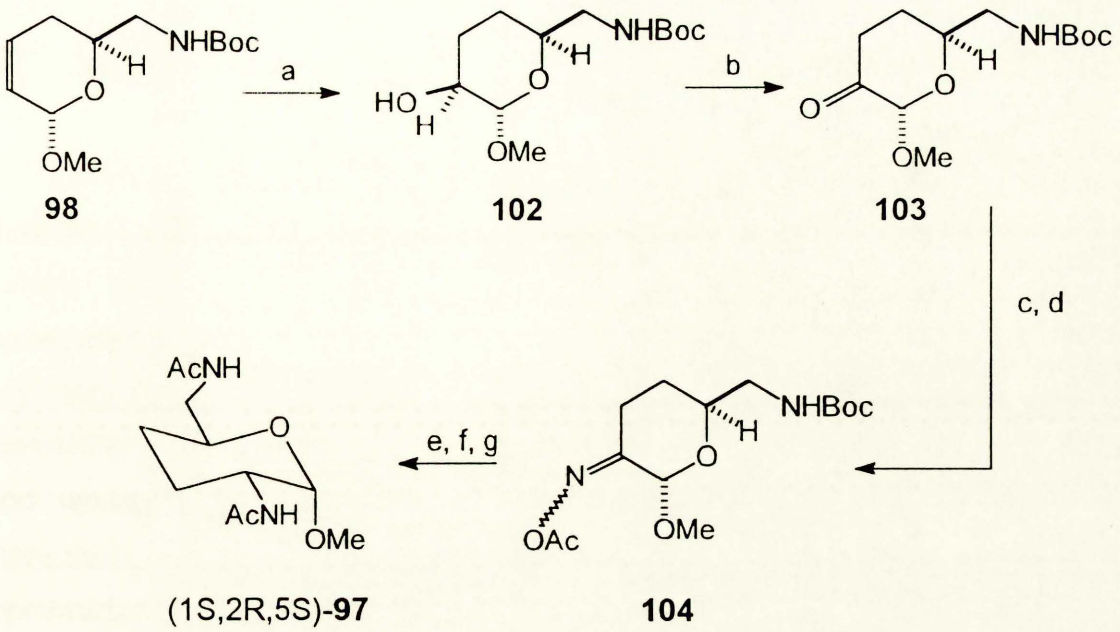


101

Schemat 52 Odczynniki i warunki reakcji: a) TsNHBoc, PPh_3, DEAD, THF, RT; b) NaNp / DME, -5°C, 10 min. c) PPh_3, DEAD, HNPht, THF, RT, 4h; d) $MeNH_2$ / MeOH, 12 h, RT; e) Boc_2O, $MeCO_2Et$, $Na_2CO_{3\,aq}$, RT,6h.

Alkohol **99**, w reakcji Mitsunobu z N-Boc-p-toluenosulfonamidem dał podwójnie zabezpieczoną krystaliczną aminę **100** z wydajnością 83%. Zdjęcie zabezpieczenia p-toluenosulfonylowego naftalenosodem w dimetoksyetanie, pozwoliło otrzymać NBoc-pochodną 5,6-dihydro-2H-piranu **98** (wyd. 53%).

Inna alternatywna droga otrzymywania związku **98** prowadzi przez pochodną ftalimidową **101** otrzymaną również z alkoholu **99** w reakcji Mitsunobu. (wyd. 96%) (Schemat 52). Zdjęcie zabezpieczenia ftalilowego metyloaminą i zabezpieczenie wolnej aminy grupą *tert*-butoksykarbonylową pozwoliło uzyskać pochodną **98** z całkowitą wydajnością 45%. Wszechstronnie zbadana przez nasz zespól reakcja hydroborowania układu 2-metoksy-5,6-dihydro-2H-piranu okazała się w pełni regio i stereoselektywna gdy zastosowano teksyloboran ($ThxBH_2$). Przeprowadzenie reakcji hydroborowania związku **98** w warunkach wcześniej zoptymalizowanych dało optycznie czysty alkohol **102** z wydajnością 60% (Schemat 53).



Schemat 53. Odczynniki i warunki reakcji: a) $ThxBH_2 \cdot DMS$ (3eq), Et_2O, -25°C, 3h; b) PCC, 4A, CH_2Cl_2, 15 h, RT; c) $NH_2OH \cdot HCl$, K_2CO_3, MeOH, RT, 16 h; d) Ac_2O, Et_3N, DMAP kat, CH_2Cl_2, RT, 1 h; e) BH_3, THF, -50°C → RT, 24 h; f) TFA, RT, 1h; g) Ac_2O, Et_3N, DMAP kat, RT, CH_2Cl_2, 1 h.

Próby bezpośredniej wymiany funkcji hydroksylowej na aminową w pochodnych typu **102** były jak dotychczas podejmowane bez powodzenia[183]. Przeprowadzona przeze mnie reakcja Mitsunobu związku **102** z N-Boc-p-toluenosulfonamidem doprowadziła jedynie do odtworzenia olefiny **98**. Również i tym razem dominowała reakcja eliminacji.

Niemożność znacznego uproszczenia syntezy poprzez bezpośrednią wymianę grupy hydroksylowej na aminową w związku **102** spowodowała, że postanowiłem skorzystać ze sprawdzonej drogi syntetycznej opracowanej przy syntezie racemicznej purpurozaminy C (Schemat 53).

Po utlenieniu grupy hydroksylowej w związku **102** chlorochromianem pirydyny (PCC) w obecności sit molekularnych 4A[184] otrzymany keton **103** przeprowadziłem w odpowiedni oksym, którego acetylowanie dało mieszaninę *syn-anti* (1:1) octanów oksymu **104** z wydajnością 65%. Mieszanina ta po redukcji kompleksem borowodór-tetrahydrofuran ($BH_3 \cdot THF$) dała mieszaninę *erytro-treo* (6:1) odpowiednich amin.[144,185,186] Po zdjęciu zabezpieczenia *tert*-butoksykarbonylowego z drugiej grupy, a następnie acetylowaniu otrzymałem glikozyd metylowy 2,6-N,N-diacetylo-α-D-purpurozaminy C **97** z wydajnością 6,5% liczoną na wyjściowy addukt **76**.

IV. PODSUMOWANIE I WNIOSKI

Przedstawione w niniejszej pracy wyniki wskazują jednoznacznie, że (2R)-N-glioksyloibornano-10,2-sultam (**6**) jest niezwykle efektywną chiralną pochodną kwasu glioksalowego i to zarówno pod względem chemicznym jak i stereochemicznym. Bardzo wysokie wydajności chemiczne oraz indukcje asymetryczne, uzyskane w reakcjach Dielsa-Aldera, cyklokondensacji Danisfefsky'ego i enowej, stawiają go w rzędzie najlepszych heterodienofili. Biorąc pod uwagę rolę jaką chiralne pochodne kwasu glioksalowego odgrywają w stereokontrolowanej syntezie cukrów i innych produktów naturalnych, wprowadzenie do laboratoriów organicznych N-glioksyloibornano-10,2-sultamu i równie łatwo dostępnych związków mu pokrewnych otwiera szereg nowych możliwości preparatywnych.

Realizując założenia mojej dysertacji doktorskiej opracowałem nową, wydajną metodę otrzymywania krystalicznego hemiacetalu metylowego (2R)-N-glioksyloilobornano-10,2-sultamu (**70**). Pochodna ta jest trwała, łatwa do przechowywania oraz do przekształcenia w wolny aldehyd **6**.. Przy tej okazji wykazałem, że (2R)-N-krotonoilobornano-10,2-sultam (**71**), substrat w syntezie związku **6** ulega *cis*-hydroksylacji z bardzo wysoką indukcją asymetryczną (>95:5).

Badania [4+2]cykloaddycji z udziałem pochodnej **6** jako heterodienofila, potwierdziły jego wysoką efektywność stereochemiczną; w reakcji **6** z 1-metoksybutadienem-1,3 oraz z 1-alkoksy-3-sililoksybutadienami-1,3 otrzymałem odpowiednie addukty z praktycznie ilościową indukcją asymetryczną. Przewidywania kierunku indukcji asymetrycznej oparte na analizie modeli stereochemicznych zostały w pełni potwierdzone wynikami analizy rentgenostrukturalnej. Podobne wyniki uzyskałem w badaniach stereochemicznego przebiegu reakcji enowej z udziałem związku **6**.

Z syntetycznego punktu widzenia rzeczą bardzo ważną jest łagodne usuwanie chiralnego układu indukującego z produktu reakcji. W trakcie realizacji mojej pracy doktorskiej opracowałem nową, wygodną i nieinwazyjną metodę usuwania bornano-10,2-sultamu polegającą na katalitycznej wodorolizie wiązania

imidowego. Metoda ta zapewnia odzyskiwanie pomocnika chiralnego bez utraty czynności optycznej, co umożliwia jego ponowne użycie w syntezie.

Rozwiązanie powyższych, ważnych z punktu widzenia stereokontrolowanej syntezy organicznej problemów pozwoliło mi na zaplanowanie i realizację docelowej syntezy optycznie czystej purpurozaminy C. W wyniku 11-etapowej syntezy otrzymałem enancjomerycznie czysty glikozyd metylowy 2,6-N,N-diacetylo-α-D-purpurozaminy C z całkowitą wydajnością 6.5%.

W trakcie wykonywania postawionych na wstępie zadań, z powodzeniem stosowałem wspomaganie syntezy badaniami rentgenostrukturalnymi, co w znacznym stopniu eliminowało konieczność przeprowadzania korelacji konfiguracyjnych syntonów i produktów.

Przedstawione powyżej główne wątki badawcze mojej pracy i płynące z nich wnioski stanowią platformę do dalszych badań nad wykorzystaniem znakomitych właściwości stereochemicznych N-glioksyloilobornano-10,2-sultamu i jego pochodnych w stereokontrolowanej syntezie organicznej. Jestem przekonany, że związki te znajdą bardzo szerokie zastosowanie jako chirony w asymetrycznej syntezie wielu ważnych połączeń organicznych, w tym produktów naturalnych.

V. CZĘŚĆ DOŚWIADCZALNA

Wszystkie rozpuszczalniki organiczne stosowane w przedstawionych poniżej procedurach, oczyszczałem zgodnie z ogólnie przyjętymi opisanymi w literaturze metodami.[187]

Reakcje z udziałem związków i odczynników wrażliwych na wilgoć (wodorki metali, kwasy Lewisa) prowadziłem w atmosferze argonu, w aparaturze osuszonej w płomieniu palnika i studzonej w strumieniu argonu.

Przebieg reakcji kontrolowałem za pomocą chromatografii cienkowarstwowej (TLC) stosując gotowe płytki z folii aluminiowej pokryte żelem krzemionkowym (Kieselgel 60, F254) firmy Merck.

Jako układy rozwijające stosowałem następujące mieszniny rozpuszczalników n-heksan - octan etylu (H - O), chloroform - metanol (CH-M), n-heksan - octan etylu - metanol (H-O-M) w szerokim zakresie składników. Chromatogramy TLC wywoływałem stosując odczynnik molibdenowo-cezowy [15% H_2SO_4, MoO_3, $Ce_2(SO_4)_3$] lub jod albo obserwowałem w świetle ultrafioletowym (254 nm).

Do rozdziału substancji metodą chromatografii kolumnowej stosowałem następujące żele krzemionkowe MN-Kieselgel 60 o grubości ziarna 100-200 lub 200-300 mesh firmy Macherey-Nagel oraz Kieselgel 60 (200-400 mesh) firmy Merck. W przypadku nietrwałych produktów stosowałem technikę "flash" rozdziału chromatograficznego opisaną przez Stilla.[188]

Temperatury topnienia pochodnych krystalicznych nie były korygowane i mierzyłem je na aparacie Koeflera Boëtius M firmy HMK. Skręcalności optyczne mierzyłem na spektropolarymetrze JASCO DIP-360 w świetle monochromatycznym przy długości fali linii D promieniowania sodu (589 nm).

Widma w podczerwieni wykonano w pastylkach KBr (pochodne krystaliczne) i w roztworze chloroformowym lub filmie (oleje), używając spektrometru PERKIN ELMER 1640 FTIR.

Widma ^1H oraz ^{13}C NMR zostały wykonane na aparatach Varian GEMINI (200 MHz) oraz BRUKER AM-400 (400 MHz) i BRUKER AM-500 (500 MHz), w $CDCl_3$ lub DMSO-d_6 jako rozpuszczalnikach wobec tetrametylosilanu (TMS) jako

wzorca wewnętrznego. W opisie widm ^{1}H NMR używałem następujących skrótów: s - singlet, d - dublet, dd - dublet dubletów, ddd - dublet dubletów dubletów, dt - dublet tripletów, q - kwartet, dq - dublet kwartetów, m - multiplet, b - sygnał poszerzony.

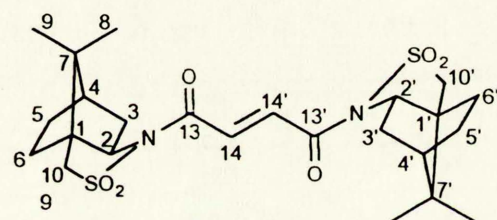
Widma masowe wykonane były na aparacie AMD-604 Intectra, w pomiarach LSIMS stosowano napięcie przyspieszające 8 kV. Korzystałem również z aparatu GC/MS HP 5972A MSD stosując kolumny HP-5 oraz zakres temperatur 70-300°C.

Struktury rentgenograficzne wyznaczono w oparciu o badania na dyfraktometrach CAD4 firmy Enraf-Nonius oraz P1 firmy Syntex. Analizy elementarne wykonywane były w skali półmikro.

1-Metoksybutadien-1,3[189] oraz 1-etoksy-3-trimetylosililoksy-butadien-1,3.[145] otrzymano według procedur literaturowych.

Otrzymywanie (2R)-N-Fumaroilo-bis-bornano-10,2-sultamu (**70**)

Sultam (2R)-**4** otrzymano według znanej, opracowanej przez Oppolzera procedury:[11] 300 mg (6,25 mmola) wstępnie przemytej toluenem 50% suspensji NaH w oleju mineralnym zawieszono w 50 ml suchego toluenu, schłodzono w strumieniu argonu do temperatury -5°C i wkroplono powoli roztwór 1,3 g (6.05 mmola) sultamu (2R)-**4** w 15 ml toluenu. Po 30 minutach mieszania, wkroplono powoli (~1 godziny) 0,33 ml (3,05 mmole) chlorku fumaroilu w 15 ml toluenu. Po zakończeniu wkraplania usunięto łaźnię chłodzącą i zawartość kolby mieszano w temperaturze pokojowej przez noc. Nadmiar wodorku rozłożono metanolem, a następnie dodano 20 ml wody. Warstwy rozdzielono i roztwór wody ekstrahowano toluenem (2 x 10 ml). Połączone ekstrakty toluenowe przemyto wodą (20 ml) i solanką (20 ml), osuszono bezwodnym $MgSO_4$, a następnie rozpuszczalnik odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostały brunatny osad przekrystalizowano z układu CH_2Cl_2-heksan uzyskując 1,02 g diimidu **70** w postaci bezbarwnych kryształów (wyd. 66%).



70

$[\alpha]_D^{20}$ = -135,6° (c=1,18; $CHCl_3$)

t.t. = 247-248°C (CH_2Cl_2, heksan)

EIHR

Obliczono dla $C_{24}H_{34}N_2O_6S_2$ $(M)^+$	510,1858
Otrzymano	510,1855
Obliczono dla $C_{24}H_{34}N_2O_4S_2$ $(M-SO_2)^+$	446,2239
Otrzymano	446,2239

^{1}H NMR (200 MHz), δ(ppm)

7.63 (s, 2H, H-14, H-14'), 3.95 (t, J_1=6.8 Hz, 2H, H-2, H-2'),3.49 (2 x AB_q J_1=13.8 Hz, 4H, H-10, H-10_A, H-10', H-10_A'), 2.18-2.08 (m, 4H, H-3, H-3_A, H-3', H-3_A'), 2.00-1.82 (m, 6H, H-4, H-4', H-6, H-6_A, H-6', H-6_A'), 1.50-1.13 (m, 4H, H-2, H-2_A, H-2', H-2_A'),1.15(s, 6H, 2 x -CH_3 (8, 8'), 0.98 (s, 6H, 2 x -CH_3 (9, 9')

^{13}C NMR (50 MHz), δ(ppm)

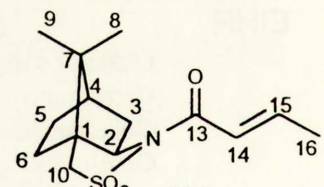
162.2 (C-13), C-13'), 132.5 (C-14, C-14'), 65.1 (C-10, C-10'), 52.9 (C-2, C-2'), 48.7 (C-1,C-1'), 47.8 (C-7, C-7'), 44.6 (C-3, C-3'), 38.1 (C-6, C-6'), 32.7 (C-4, C-4'), 26.2 (C-5,C-5'), 20.6 (C-8, C-8'), 19.7 (C-9, C-9')

IR (w KBr)

1710,1340,1140,1050

*Otrzymywanie (2R)-N-krotonoilobornano-10,2-sultamu (**71**)*

Roztwór 1.05 g (4.86 mmol) sultamu 2R-**4**, otrzymanego według znanej procedury,[123-125] wkroplony w temperaturze 10°C do mieszanego roztworu 140.0 mg (6.0 mmol) NaH w 50 ml toluenu. Wodorek sodu wymagał wcześniejszego 2-krotnego przemycia 30 ml heksanu w celu usunięcia oleju mineralnego. Po 30 minutach mieszania w temperaturze pokojowej, mieszaninę schłodzono pod argonem do około -5°C, a następnie wkroplono 0.48 ml (5 mmol) świeżo przedestylowanego chlorku krotonoilu w 5 ml toluenu, obserwując wypadanie osadu chlorku sodu. Po zakończeniu wkraplania pozwolono ogrzać się układowi do temperatury pokojowej, a następnie mieszano jeszcze przez 1 godzinę. Nadmiar wodorku rozłożono metanolem, a następnie dodano 30 ml NaCl aq. Po rozdzieleniu, fazę wodną ekstrahowano toluenem (2 x 10 ml). Połączone ekstrakty toluenowe przemyto wodą (20 ml), solanką (20 ml) i osuszono bezwodnym $MgSO_4$. Po odparowaniu rozpuszczalnika pozostałość krystalizowano z metanolu otrzymując 0.967 g produktu. (wyd. 70.0 %)



71

$[\alpha]_D^{22}$ = -102,0° (c=1.6, $CHCl_3$)
t.t. = 186-188°C (MeOH) 187°C rozkład
lit.[11] $[\alpha]_D^{20}$ = -99.5° (c=1.04, $CHCl_3$); t.t. = 186-188°C (MeOH)
lit.[190] dla (2S)-**71** $[\alpha]_D^{20}$ = +103.7°C (c=3.9, $CHCl_3$)

EIHR

Obliczono dla $C_{14}H_{21}NO_3S$ $(M)^+$	283.12421
Otrzymano	283.1241

EIMS m/z (%)

283$(M)^+$(8), 268$(M\text{-}CH_3)^+$(2), 219(8), 204(28), 191(6), 176(17), 150(5), 134(17), 119(5), 108(10), 93(5), 69(100), 41(13)

^1H NMR (200 MHz) δ(ppm)

7.11 (dq, J_1=14.96 Hz, J_2=6.94 Hz, 1H, H-14), 6.59 (dq,J_1=14.98, J_2=1.64 Hz, 1H, H-15), 3.94 (dd, J_1=6.92 J_2=5.64 Hz, 1-H, H-2), 3.48 (ABq J_1=13.70 Hz, 2H, H-10, H-10_A), 2.18-2.06 (m, 2H, H-3, H-3_A), 1.94 (dd, J_1=6.96, J_2=1.66 Hz, 3H, $-CH_3$ (16)), 1.94-1.84 (m, 3H, H-4, H-6, H-6_A), 1.50-1.30 (m, 2H, H-5, H-5_A), 1.18 (s, 3H, $-CH_3$(8)), 0.98 (s, 3H, $-CH_3$ (9))

^{13}C NMR (50 MHz) δ(ppm)

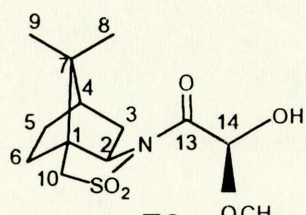
163.93 (C-13), 146.12 (C-14), 122.22 (C-15), 65.05 (C-2), 53.09 (C-10), 48.38 (C-1), 47.72(C-7), 44.61 (C-4), 38.44 (C-3), 32.77 (C-6), 26.44 (C-5), 20.78 (C-8), 19.84 (C-9), 18.35 (C-16)

IR (w KBr)

2962.8, 2877.1, 1676.2, 1638.0, 1325.3, 1292.8, 1220.4, 1138.9, 1063.9, 994.9, 972.8, 756.6, 536.1

*Otrzymywanie hemiacetalu (14S)- metylowego (2R)-N-glioksyloilobornano-10,2-sultamu (**72**)*

5.0 g (17.67 mmol) związku **71** rozpuszczono w 50 ml mieszaniny CH_2Cl_2/ MeOH (4:3), a następnie poddano ozonolizie w temperaturze -78°C do momentu pojawienia się błękitnego zabarwienia roztworu. Nadmiar ozonu usunięto strumieniem tlenu. Powstały metoksywodoronadtlenek[191] rozłożono dodając w temperaturze -78°C siarczek dimetylu (DMS) (20 ml, 273 mmol), a następnie kontynuowano mieszanie w temperaturze pokojowej w czasie 15 godzin. Rozpuszczalniki oraz nadmiar DMS odparowano na wyparce próżniowej stosując odpowiednie zabezpieczenia, a pozostałość krystalizowano z metanolu otrzymując 4.6 g produktu (wyd. 85%). Pozostałość pokrystalizacyjna, zawierająca praktycznie czysty związek **72** po odparowaniu metanolu, była również użyta do dalszych reakcji. Związek **72** prawdopodobnie powstaje chociaż nie był izolowany w reakcji ozonolizy fumaranianowej pochodnej **70**, prowadzonej w analogicznych warunkach.



(14S)- **72**

$[\alpha]_D^{20}$ = -103.61° (c=1.14, CH_2Cl_2)
t.t. = 131-134°C (metanol) 139°C rozkład
lit.[192] t.t. = 170°C

Analiza Elementarna

Obliczono	C% 51.47,	H% 6.98,	N% 4.62,	S% 10.57
Oznaczono	C% 51.42,	H% 7.12,	N% 4.60,	S% 10.58

LSIMSHR

Obliczono dla $C_{13}H_{22}NO_5S$ $(M+H)^+$	304.12187
Otrzymano	304.1217

EIMS m/z (%)

286$(M-OH)^+$(0.24), 272(2), 242(25), 186(7), 151(6), 135(100), 119(7), 107(23), 93(39), 79(21)

LSIMS (+) NBA 8 kV (%)

629(2M+Na)$^+$(5), 607(2M+H)$^+$(0.7), 543(6), 326(M+Na)$^+$(38), 304(M+H)$^+$(31), 286(100), 272(83), 214(10)

^{1}H NMR (500 MHz) δ(ppm)

5.29 (d, J_1=11.05 Hz, 1H, H-14), 4.01 (d, J_1=9.05 Hz, 1H, -OH), 3.93 (dd, J_1=7.69, J_2=4.94 Hz, 1H, H-2), 3.51 (s, 3H, $-OCH_3$), 3.49 (ABq, J_1=13.28 Hz, 2H, H-10, H-10_A), 2.16 (dd, J_1=8.12, J_2=3.46 Hz, 1H, H-3), 2.13 (dd, J_1=8.23, J_2=3.44 Hz, 1H, H-3_A), 1.99-1.86 (m, 3H,H-4, H-6, H-6_A), 1.47-1.33 (m, 2H, H-5, H-5_A), 1.16 (s, 3H, $-CH_3$ (8)), 0.99 (s, 3H, $-CH_3$ (9))

^{13}C NMR (125 MHz) δ(ppm)

168.39 (C-13), 92.28 (C-14), 64.96 (C-2), 55.76 (OCH_3), 52.84 (C-10), 49.18 (C-1), 47.81 (C-7), 44.77 (C-4), 37.94 (C-3), 32.87 (C-6), 26.32 (C-5), 20.79 (C-8), 19.87 (C-9)

IR (w KBr)

3485.8, 2965.8, 2888.6, 1699.0, 1457.2, 1405.9, 1366.9, 1342.3, 1274.0, 1240.8, 1169.1, 1136.7, 1102.0, 1061.1, 1029.2, 829.4, 765.0, 537.3

Dane krystalograficzne (14S)-**72**

$C_{14}H_{21}NO_5S$, Mr = 303,37. Układ jednoskośny, grupa przestrzenna $P2_1$. a = 9,186 (1) Å, b = 6,772 (2) Å, c = 12,721 (1) Å, β= 110,55 (1)°, V = 740,9 (3) Å^3, Z = 2, F(000) = 324, D_x = 1,36 g·cm^{-3}, $\mu(CuK_\alpha)$ = 1,99 cm^{-1}. Końcowy czynnik rozbieżności R wyniósł 0,0534 (dla wag jednostkowych).

*Otrzymywanie (2R)-N-glioksyloilobornano-10,2-sultamu (**6**)*

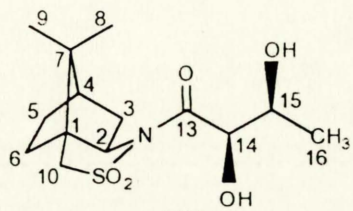
Odpowiednio odważoną ilość hemiacetalu metylowego (2R)-N-glioksyloilobornano-10,2-sultamu **72** ogrzewano w temperaturze 110-120°C pod ciśnieniem 0.2 mm Hg w czasie 2 godzin. Otrzymany aldehyd **6** był natychmiast użyty do reakcji.

*Otrzymywanie (2R)-N-(14R,15S)-dihydroksybutyrylobornano-10,2-sultamu (**73a**) oraz (2R)-N-(14S,15R)-dihydroksybutyrylobornano-10,2-sultamu (**73b**)*

2 ml roztworu OsO_4 o stężeniu 0.05 mol/ml (0.1 mol) (stabilizowany przez dodanie kilku kropel 30% aq H_2O_2) w Bu^{t}OH było dodane w temperaturze -20°C do mieszanego roztworu związku **71** (61.4 mg, 2.1 mmol) i monohydratu N-tlenku N-mentylomorfoliny (591.5 mg, 4.2 mmol) w 25 ml Bu^{t}OH / DMF (1:1). Po pięciu

godzinach mieszania w temperaturze -20°C, dodano 15 ml $NaHSO_3$ aq, ekstrahowano octanem etylu (2 x 30 ml) osuszono $MgSO_4$ i po zatężeniu chromatografowano eluentem H:O (9:1→1:1). Otrzymano 522.7 mg diastereoizomeru (14R,15S)-**73a** oraz 27.5 mg diastereoizoenu (14S,15R)-**73b** (95:5; wyd. całk. 80%)

Diastereoizomer (14R,15S)-**73a**



(14R,15S)-**73a**

$[\alpha]_D^{20}$ = -112,21° (c=3.83, MeOH)
t.t. = 116-118°C (heksan, octan etylu)

EIHR

Obliczono dla $C_{14}H_{24}NO_5S$ $(M+H)^+$	318.1375
Otrzymano	318.1372
Obliczono dla $C_{13}H_{20}NO_5S(M-CH_3)^+$	302.1062
Otrzymano	302.1061

EIMS (m/z) (%)

318$(M+H)^+$(0.6) 302$(M-CH_3)^+$(0.8), 273(25), 209(15), 180(20), 152(72), 135(100),107 (28), 93(41), 80(18)

^{1}H NMR (500 MHz) δ(ppm)

4.39 (dd, J_1=7.52, J_2=2.87 Hz, 1H, H-14), 4.25 (dd, J_1=6.17,J_2=2.76 Hz, 1H, H-15), 3.94 (dd, J_1=7.84, J_2=4.93 Hz, 1H, H-2), 3.57-3.54 (m, 1H, -OH), 3.51 (ABq, J_1=13.80 Hz, 2H, H-10,H-10_A), 2.78-2.68 (m, 1H, -OH), 2.21 (ddd, J_1=14.04, J_2=8.29, J_3=3.35 Hz, 1H, H-3), 2.08 (dd, J_1=13.92, J_2=7.90 Hz, 1H, H-3_A), 1.98-1.85 (m, 3H, H-4 H-6, H-6_A), 1.47-1.32 (m, 2H, H-5, H-5_A), 1.28 (d, J_1=6.40 Hz, 3H, -CH_3(16)), 1.16 (s, 3H, -CH_3(8)) 0.98 (s, 3H, -CH_3(9))

^{13}C NMR (125 MHz) δ(ppm)

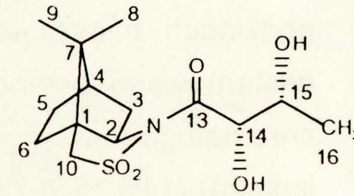
171.74 (C-13), 73.20 (C-14), 66.76 (C-15), 65.18 (C-2), 52.83 (C-10), 49.12 (C-1), 47.85 (C-7),44.53 (C-4), 37.99 (C-3), 32.77(C-6), 26.36 (C-5), 20.72 (C-8), 19.82 (C-9), 18.67 (C-16)

IR (w KBr)

3494.8, 3224.0, 2965.0, 2898.4, 1700.3, 1460.2, 1391.9, 1323.1, 1266.4, 1133.1, 1046.2, 999.0, 862.1, 761.9, 617.4, 543.4

Dane krystalograficzne (14R,15S)-**73a**

$C_{14}H_{23}NO_5S$, M_r = 317.4, układ jednoskośny, grupa przestrzenna $P2_1$, a = 9.234 (1) Å, b = 7.949 (1) Å, c = 10.908 (1) Å, β= 101.93 (1)°, V = 783.4 (3) $Å^3$, Z = 2, F(000) = 340, D_x = 1.35 g·cm^{-3}, μ(CuK_α) = 1.91 cm^{-1}. Końcowy czynnik rozbieżności wyniósł 0.0382 (dla wag jednostkowych).



(14S,15R)- **73b**

Diasteroizomer (14S,15R)-**73b**

$[\alpha]_D^{20}$ = -101.84° (c=1.63, MeOH)
t.t. = 145-147°C (heksan, octan etylu)

EIHR

Obliczono dla $C_{14}H_{24}NO_5S$ $(M+H)^+$	318.1375
Otrzymano	318.1375
Obliczono dla $C_{13}H_{20}NO_5S$ $(M-CH_3)^+$	302.1062
Otrzymano	302.1061

EIMS m/z (%)

318$(M+H)^+$(0.5), 302$(M-CH_3)^+$(0.5), 27(28), 24(3), 209(14), 180(14), 152(70), 135(100), 121(16), 107(29), 93(46), 79(21), 67(15)

^{1}H NMR (500 MHz) δ(ppm)

4.57 (d, J_1=1.93 Hz, 1H, H-14), 4.21 (ddd, J_1=12.83, J_2=6.41, J_3=1.95 Hz, 1H, H-15), 3.94 (t, J_1=6.38 Hz, H-2), 3.53-3.50 (bs, 1H, -OH), 3.48 (ABq, J_1=13.80 Hz, 2H, H-10, H-10_A), 3.11 (m, 1H, -OH), 2.1-2.06 (m, 2H, H-3, H-3_A), 1.94-1.87 (m, 3H, H-4, H-6, H-6_A), 1.49-1.44 (m,2H, H-5, H-5_A), 1.33 (d, J_1=6.42 Hz, 3H, $-CH_3$ (16)), 1.15 (s, 3H, $-CH_3$ (8)), 0.98 (s, 3H, $-CH_3$ (9))

^{13}C NMR (125 MHz) δ(ppm)

173.33 (C-13), 74.58 (C-14), 69.39 (C-15), 64.94 (C-2), 52.89 (C-10), 49.08 (C-1), 47.93 (C-7), 44.44 (C-4), 37.85 (C-3), 32.59 (C-6), 26.51 (C-5), 20.43 (C-8), 19.93 (C-9), 19.85 (C-16)

IR (w KBr)

3556.6, 3495.7, 2976.3, 2886.8, 1688.5, 1317.9, 1295.4, 1218.6, 1139.0, 1134.0, 1111.7, 1058.0, 1004.0, 844.9, 762.2, 695.7, 649.3, 617.9, 540.2, 500.8

Dane krystalograficzne (14S,15R)-**73b**

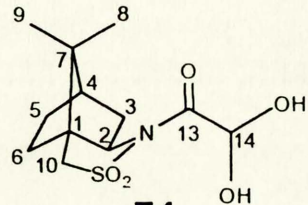
$C_{14}H_{23}NO_5S$, M_r = 317.4, układ jednoskośny, grupa przestrzenna $P2_1$, a = 7.031 (1) Å, b = 9.140 (1) Å, c = 23.939 (1) Å, β = 90.03 (1)°, V = 1538.4 (3) Å^3, Z = 4, F(000) = 680, D_x = 1.37 g·cm^{-3}, μ(CuK_α) = 1.94 cm^{-1}. Końcowy czynnik rozbieżności wyniósł 0.0390 (dla wag jednostkowych).

Otrzymywanie hydratu (2R)-N-glioksyloilobornano-10.2-sultamu (**74**)

Do silnie mieszanej zawiesiny 17.5 g żelu firmy Merck 230-400 mesh w 140 ml chlorku metylenu (w kolbie Erlenmeyera o pojemności 500 ml) wkroplono 17.5 ml 0.65 M wodnego roztworu nadjodanu sodu. Mieszanie kontynuowano przez około 0.5 godziny do momentu powstania łuskowatej zawiesiny, a następnie dodano

2.56 g (8.05 mmol) mieszaniny dioli **73** w 140.0 ml chlorku metylenu. Po 5 minutach wykonano płytkę TLC nie stwierdzając praktycznie obecności diolu. Po odsączeniu żelu, przesącz zatężono pod próżnią otrzymując 2.19 g hydratu (wyd. całk. 98.7%).

UWAGA: Zbyt długi kontakt diolu z żelem powoduje powstawanie sultamu 2R-**4** jako produktu rozkładu hydratu.



74

t.t. = 106-107°C (CH_2Cl_2)

EIHR

Obliczono dla $C_{12}H_{18}NO_4S$ $(M\text{-}OH)^+$	272.09566
Otrzymano	272.0956

EIMS m/z (%)

$272(M\text{-}OH)^+$(0.9), 242(18), 209(3), 186(6), 178(3), 136(80), 135(100), 132(10), 119(13), 107(33), 93(59), 79(38), 67(31), 55(17), 43(21)

LSIMS (+) NBA 8 kV (%)

$312(M+Na)^+$(23), $289(M)^+$(44), $272(M\text{-}OH)^+$(100), 216(48)

^1H NMR (500 MHz) δ(ppm) (DMSO-d_6)

5.4 (s, 1H, H-14), 4.48 (dd, J_1=7.66, J_2=4.83 Hz, 1H, H-2),3.69 (ABq, J_1=14.1 Hz, 2H, H-10, H-10_A), 2.12-2.00 (m, 2H, H-3,H-3_A), 1.85-1.73 (m, 3H, H-4, H-6, H-6_A), 1.50-1.40 (m, 1H, H-5),1.35-1.22 (m, 1H, H-5_A), 1.06 (s, 3H, -CH_3 (8)), 0.93 (s, 3H, -CH_3 (9))

^{13}C NMR (125 MHz) δ(ppm)

167.38 (C-13), 92.21 (C-14), 64.04 (C-2), 51.98 (C-10), 48.77 (C-1), 47.22 (C-7), 44.41 (C-4), 37.77 (C-3), 31.92 (C-6), 25.81 (C-5), 20.72 (C-8), 19.48 (C-9)

IR (w KBr)

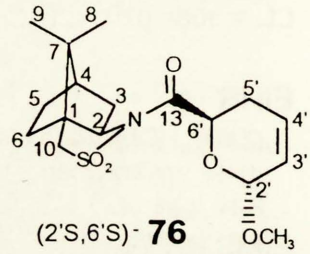
3485.8, 2963.2, 1700.3, 1458.4, 1405.1, 1340.8, 1312.4, 1242.3, 1168.9, 1141.7, 1104.0, 1060.6, 1029.2, 829.3, 771.3, 689.5, 581.6

*Otrzymywanie (2'S)-metoksy-(6'S)-[(2R)-bornano-10,2-sultamo]-karbonylo-5',6'-dihydro-2H-piranu (**76**) oraz jego diastereoizomeru (**78**)*

2,0 g (7,4 mmola) aldehydu **6** rozpuszczono w 80 ml CH_2Cl_2, dodano 200 mg $Eul(fod)_3$ oraz 4,0 ml (40,0 mmol) 1-metoksybutadienu-1,3 (**7a**) i zawartość kolby

mieszano przez 3 godziny. Mieszaninę reakcyjną przesączono przez krótką kolumnę wypełnioną żelem krzemionkowym i odparowano rozpuszczalniki oraz dien pod zmniejszonym ciśnieniem na wyparce obrotowej. Pozostałość rozpuszczono w 100 ml metanolu, dodano katalityczną ilość PPTS i całość mieszano w temperaturze pokojowej w czasie 15 godzin. Po zakończeniu reakcji (TLC) rozpuszczalnik odparowano do sucha, z pozostałość chromatografowano, uzyskując 1,99 g adduktu (2'S,6'S)-**76** oraz 128 mg (2'R,6'R)-**78** (94:6, wyd. całk. 81%).

Diasteroizomer (2'S,6'S)-**76**



(2'S,6'S)- **76**

$[\alpha]_D^{20}$ = -113.4° (c=1.20, $CHCl_3$)

t.t. = 215-217°C (heksan, octan etylu)

EIHR

Obliczono dla $C_{16}H_{22}NO_4S$ $(M-OCH_3)^+$	324.1269
Otrzymano	324.1266
Obliczono dla $C_6H_9O_2$ $(M-COX_R)^+$	113.0602
Otrzymano	113.0602

^{1}H NMR (500 MHz) δ(ppm)

6.02-5.96 (m, J_1=10.05, J_2=5.43 Hz, 1H, H-3'), 5.80-5.75(d sekst. J_1=10.15, J_2=1.40 Hz, 1H, H-4'), 5.10 (dd, J_1=11.35, J_2=3.73 Hz, 1H, H-6'), 5.80 (m, 1H, H-2'), 3.97 (dd, J_1=7.76, J_2=4.78 Hz, 1H, H-2), 3.48 (ABq, J_1=13.72 Hz, 2H, H-10, H-10_A), 3.44 (s, 3H, $-OCH_3$), 2.44-3.97 (m, 14 linii, J_1=17.21, J_2=5.40, J_3=3.75, J_4=1.37 Hz, 1H, H-5'), 2.31-2.22 (m, J_1=17.23, J_2=11.35 Hz, 1H, H-3), 2.13 (dd, J_1=13.94, J_2=7.81 Hz, 1H, H-3_A,) 2.05-1.99 (m, J_1=13.99, J_2=4.60 Hz, 1H, H-5_A'), 1.96-1.86 (m, 3H, H-4, H-6, H-6_A), 1.47-1.34 (m, 2H, H-5, H-5_A), 1.13 (s, 3H, $-CH_3$(8)), 0,98 (s, 3H. $-CH_3$(9))

^{13}C NMR (125 MHz) δ(ppm)

170.30 (C-13), 127.05 (C-3'), 125.26 (C-4'), 95.54 (C-2'),66.44 (C-10), 64.87 (C-2), 55.48 (OCH_3), 53.02 (C-6'), 48.64(C-1), 47.77 (C-7), 44.52 (C-3), 38.08 (C-6), 32.72 (C-4),28.17 (C-5'), 26.36 (C-5), 20.70 (C-8), 19.79 (C-9)

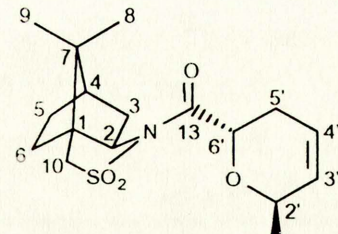
IR (w KBr)

3013.0, 2955.7, 2883.1, 2828.2, 1702.8, 1455.6, 1402.0, 1325.1, 1288.2, 1238.2, 1194.5, 1136.9, 1050.7, 968.6, 905.1, 771.1, 721.3, 638.3, 544.2

Dane krystalograficzne (2'S,6'S)-**76**

$C_{17}H_{25}NO_5S$, M_r = 355,44, układ rombowy, grupa przestrzenna $P2_12_12_1$, a = 7.916 (1) Å, b = 11.804 (2) Å, c = 18.864 (3) Å, V = 1762.66 Å^3, Z = 4, F(000) = 760, D_x = 1.34 g·cm^{-3}, $\mu(MoK_\alpha)$ = 1.66 cm^{-1} Końcowy czynnik rozbieżności R wyniósł 0.0568, R_w = 0.0372 (w =1.084/σ_F^2)

Diasteroizomer (2'R,6'R)-**78**



(2'R,6'R)-**78**

$[\alpha]_D^{20}$ = -100.9° (c=2.23, $CHCl_3$)
t.t. = 208-210°C (heksan, octan etylu)

EIHR

Obliczono dla $C_{17}H_{25}NO_5S$ $(M)^+$	355.14534
Otrzymano	355.1457
Obliczono dla $C_{16}H_{22}NO_4S$ $(M-OCH_3)^+$	324.1269
Otrzymano	324.1266

^{1}H NMR (500 MHz) δ(ppm)

6.05-6.01 (m, J_1=10.16, J_2=5.73, J_3=1.6 Hz, 1H, H-3'),5.75 (d sekst. J_1=10.19, J_2=1.32 Hz, 1H, H-4'), 5.03 (dd,J_1=11.00, J_2=3.47 Hz, 1H, H-6'), 4.92 (bs, 1H, H-2'), 3.95 (dd, J_1=7.78,J_2=4.87 Hz, 1H, H-2), 3.50 (ABq, J_1=13.76 Hz, 2H, H-10, H-10_A), 3.44 (s, 3H, $-OCH_3$), 2.56-2.48 (m, 23 linie, 1H, H-5'), 2.25-2.14 (m, 2H, H-5_A', H-3), 2.11 (dd,J_1=13.93, J_2=7.84 Hz, 1H, H-3_A), 1.96-1.86 (m, 3H, H-4, H-6, H-6_A), 1.45-1.33 (m, 2H, H-5, H-5_A), 1.21(s, 3H, $-CH_3$(8)), 0.99 (s, 3H, $-CH_3$(9))

^{13}C NMR (125 MHz) δ(ppm)

169.53 (C-13), 127.24 (C-3'), 124.69 (C-4'), 95.64 (C-2'), 65.95 (C-10), 65.11 (C-2), 55.48 (OCH_3), 52.97 (C-6'), 48.54 (C-1), 47.64 (C-7), 44.63 (C-3), 38.17 (C-6), 32.79 (C-4), 26.22 (C-5'), 25.79 (C-5), 20.71 (C-8), 19.72 (C-9)

IR (w KBr)

3040.9, 2953.9, 2898.8, 2829.2, 1709.0, 1703,7, 1427.8, 1392.9, 1324.9, 1269.8, 1237.2, 1194.0, 1166.7, 1135.4, 1036.4, 966.9, 765.3, 712.1, 546.8

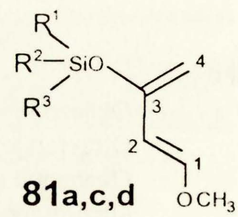
Dane krystalograficzne (2'R,6'R)-**78**

$C_{17}H_{25}SO_5N$, M_r = 355,44, jednoskośny układ, grupa przestrzenna $P2_1$, a = 11.637 (2) Å, b = 11.737 (2) Å, c = 13.637 (3) Å, β= 109.26 (1)°, V = 881.24 $Å^3$, Z = 4, F(000) = 760, D_x = 1.34 g cm^{-3}, $\mu(MoK_\alpha)$ = 0.92 cm^{-1}. Końcowy czynnik rozbieżności R wyniósł 0.0437 (dla wag jednostkowych).

*Otrzymywanie dienów Danishefsky'ego (***81a,b,c,d,e***)*

Do 1 eq 1-metoksybutanonu-3 lub 1-etoksybutanonu-3 w suchym eterze dodano 2 eq Et_3N, a następnie pod argonem schłodzono mieszaninę reakcyjną do 0°C i wkroplono 1,1 eq odpowiedniego tryflanu. Po odstawieniu łaźni chłodzącej pozwolono mieszaninie ogrzać się do temperatury pokojowej, w której kontynuowano mieszanie przez 20 minut. Reakcję przerwano dekantując warstwę eterową znad osadu powstałej soli odpowiedniego tryflanu. Po trzykrotnym

przemyciu eterem pozostałości w kolbie, frakcje eterowe przemyto trzykrotnie $NaHCO_3$ aq i suszono $MgSO_4$. Po odparowaniu rozpuszczalników, otrzymany produkt poddano destylacji próżniowej na kulkach, otrzymując zwykle z wydajnością powyżej 90% czyste dieny Danishefsky'ego.



81a,c,d

Dien **81a**
R^1=R^2=R^3= Me

^{1}H NMR (60 MHz) δ(ppm) (neat)
7.1 (d, J_1 ≈12 Hz, 1H, H-1), 5.4 (d, J_1 ≈12 Hz, 1H, H-2), 4.2 (s, 2H, H-4, H-4'), 3.5 (s, 3H, OCH_3), 0.1 (s, 9H, $Si(CH_3)_3$)

Dien **81c**
R^1=R^3= Me, R^2= Bu^t

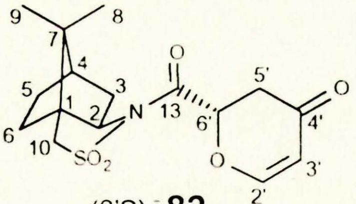
^{1}H NMR (60 MHz) δ(ppm) (neat)
6.4 (d, J_1 ≈12 Hz, 1H, H-1), 4.9 (d, J_1 ≈12 Hz, 1H, H-2), 3.6 (s, 2H, H-4, H-4'), 3.2 (s, 3H, OCH_3), 0.7 (s, 9H, $C(CH_3)_3$), -0.1 (s, 6H, $Si(CH_3)_2$)

Dien **81d**
R^1=R^2=R^3= Pr^i

^{1}H NMR (60 MHz) δ(ppm) (neat)
7.1 (d, J_1 ≈12 Hz, 1H, H-1), 5.4 (d, J_1 ≈12 Hz, 1H, H-2), 4.2 (s, 2H, H-4, H-4'), 3.6 (s, 3H, OCH_3), 1.6-0.6 (m, 27H, 3 x $SiCH(CH_3)_2$)

*Otrzymywanie (6'S)-[(2R)-bornano-10,2-sultamo]-karbonylo-2',3'-dihydropiran-4'-onu (**82**)*

98.3 mg (0.19 mmol) adduktu (2'S,6'S)-**86b** rozpuszczono w 3 ml metanolu, a następnie dodano 20 mg PPTS i mieszano 15 min w temperaturze pokojowej. Następnie mieszaninę poreakcyjną przesączono przez krótką kolumnę chromatograficzną otrzymując 61.2 mg związku (2'S)-**82** (wyd. 96%)



(2'S) **82**

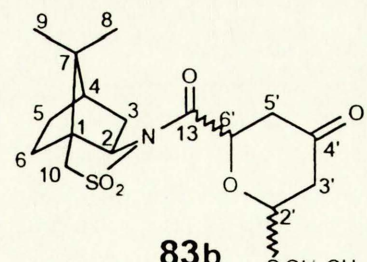
^{1}H NMR (200 MHz) δ(ppm)

7.38 (d, J_1=6.20 Hz, 1H, H-2'), 5.61 (dd, J_1=10.52, J_2=5.82 Hz, 1H, H-6'), 5.46 (d, J_1=6.15 Hz, 1H, H-3'), 3.93 (dd, J_1=7.35, J_2=5.04 Hz, 1H, H-2), 3.49 (ABq J_1=13.62 Hz, 2H, H-10, H-10_A), 2.95-2.70 (m, 2H, H-4', H-4_A'), 2.15-1.85 (m, 5H, H-3, H-3_A, H-4, H-6, H-6_A), 1.50-1.30 (m, 2H, H-5, H-5_A), 1.08 (s, 3H, -CH_3(8)), 0.96 (s, 3H, -CH_3(9))

*Otrzymywanie 2'-etoksy-4'-karbonylo-6'-[(2R)-bornano-10,2-sultamo]-karbonylo-5',6'-dihydro-2H-piranu (**83b**)*

223.6 mg (0.82 mmola) (2R)-N-glioksyloilobornano-10,2-sultamu (**6**) (otrzymanego z 250.0 mg hemiacetalu **72**) rozpuszczono w 15 ml eteru dietylowego, dodano 25 mg Eu(fod)$_3$, a następnie po godzinie mieszania w temperaturze pokojowej wkroplono świeżo przygotowany dien **81b** (261.0 mg 1.40 mmol). Dalsze postępowanie było analogiczne jak przy syntezie adduktu (2'S,6'S)-**84b**. Otrzymano 191.8 mg związku **82** oraz 42.3 mg związku **83b** (wyd. całk. 75.5%).

W identycznych warunkach prowadziłem cyklokondensację 210.0 mg (0.77 mmol) (2R)-N-glioksyloilobrano-10,2-sultamu (**6**) z 1-metoksy-3-trimetylosililoksybutadienem-1,3 (**81a**) (227.4 mg, 1.32 mmol) w obecności Eu(fod)$_3$, otrzymując 181.1 mg związku **82** oraz 18.4 mg związku **83a** (wyd. całk. 70%).



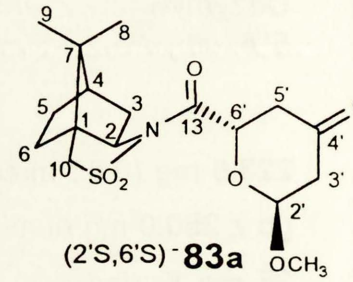
83b

^{1}H NMR (500 MHz) δ(ppm)

5.36 (dd, J_1=3.31, J_2=0.87 Hz, 1H, H-2'), 5.32 (dd, J_1=12.23, J_2=3.30 Hz, 1H, H-6'), 3.95 (dd, J_1=7.75, J_2=4.77 Hz, 1H, H-2), 3.83 (dd, J_1=9.65, J_2=7.10 Hz, 1H, H-7'), 3.49 ABq, J_1=13.81 Hz, 2H, H-10, H-10_A), 3.49 (dd, J_1=9.68, J_2=7.04 Hz, 1H, H-7_A'), 2.75 (ddd, J_1=14.74, J_2=3.40, J_3=1.77 Hz, 1H, H-3'), 2.73 (ddd, J_1=15.22, J_2=4.51, J_3=0.56 Hz, 1H, H-3_A'), 2.55 (ddd, J_1=14.77, J_2=11.25, J_3=0.45 Hz, 1H, H-5_A), 2.53 (dt, J_1=15.28, J_2=1.50 Hz, 1H, H-5_A'), 2.12 (dd, J_1=13.90, J_2=7.84 Hz, 1H, H-3), 2.24 (dq, J_1=7.06, J_2=3.60 Hz, 1H, H-3_A), 1.98-1.85 (m, 3H, H-4, H-6, H-6_A), 1.47-1.33 (m, 2H, H-5, H-5_A),1.21 (t, 3H, CH_3 (8'), 1.11 (s, 3H, -CH_3(8)), 0.98 (s, 3H, -CH_3(9))

*Otrzymywanie(2'S)-metoksy-(6'S)-[(2R)bornano-10,2-sultamo]-karbonylo-piran-4'-onu (**83a**)*

Struktura krystaliczna związku (2'S,6'S)-**84b** uniemożliwiała dokonanie pomiaru rentgenograficznego, próba przekrystalizowania w układzie $CHCl_3$/EtOH spowodowała częściową destrukcję preadduktu **84b** w wyniku której powstał związek (2'S,6'S)-**83a**.



(2'S,6'S)-**83a**

$[\alpha]_D^{21}$ = -44.13° (c=0.54, CH_2Cl_2)
t.t. = 208-209°C ($CHCl_3$/EtOH)

EIHR

Obliczono dla	$C_{17}H_{25}NO_6S$ $(M)^+$	371.1403
Otrzymano		371.1398
Obliczono dla	$C_{16}H_{22}NO_5S$ $(M\text{-}OCH_3)^+$	340.1281
Otrzymano		340.1242

EIMS (m/z) (%)

371$(M)^+$(0.09), 340$(M\text{-}OCH_3)^+$(4.2), 270(4.5), 220(2.3), 214(3), 178(2.3), 135(18), 129 (33), 97(15), 85(100), 71(15), 55(7)

^{1}H NMR (500 MHz) δ(ppm)

5.28 (dd, J_1=11.10, J_2=3.58 Hz, 1H, H-6'), 5.26 (dd, J_1=4.42, J_2=1.60 Hz, 1H, H-2'),3.96 (dd, J_1=7.8, J_2=4.8 Hz, 1H, H-2), 3.49 (ABq, J_1=13.81 Hz, 2H, H-10, H-10_A), 3.42 (s, 3H, $-OCH_3$), 2.75 (ddd, J_1=14.95, J_2=3.51, J_3=1.67 Hz, 1H, H-3'), 2.74 (ddd, J_1=15.01, J_2=4.53, J_3=0.65 Hz, 1H, H-3_A'), 2.56-2.51 (m, 2H, H-5', H-5_A'), 2.30 (dd, J_1=13.96, J_2=7.7 Hz, 1H, H-3), 2.02 (dq, J_1=13.83, J_2=3.38 Hz, 1H, H-3_A), 1.98-1.86 (m, 3H, H-4, H-6, H-6_A), 1.48-1.34 (m, 2H, H-5, H-5_A), 1.11 (s, 3H, $-CH_3$ (8)), 0.98 (s, 3H, $-CH_3$ (9))

^{13}C NMR (125 MHz) δ(ppm)

201.64 (C-4'), 168.84 (C-13), 99.89 (C-2'), 67.58 (C-6'), 64.97 (C-2), 55.41 (OCH_3), 53.03 (C-10), 48.83 (C-1), 47.88 (C-7) 46.15 (C-3'), 44.54 (C-4), 43.42 (C-5'), 38.01 (C-3), 32.80 (C-6), 26.39 (C-5), 20.75 (C-8), 19.81 (C-9)

IR (w KBr)

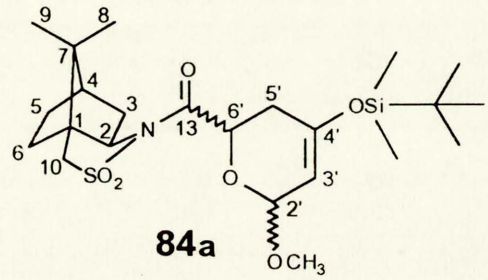
3437.1, 3001.8, 2958.0, 1729.8, 1704.2, 1409.3, 1333.9, 1281.9, 1224.0, 1193.4, 1135.8, 1110.7, 1075.3, 1044.2, 950.1, 865.0, 766.8, 702.1, 548.1, 531.7, 501.7

Dane krystalograficzne (2'S,6'S)-**83a**

$C_{17}H_{25}NO_6S$, Mr = 371.44, układ trójskośny, grupa przestrzenna P1, a = 7.164 (1) Å, b = 7.753 (1) Å, c = 18.891 (4) Å, α = 89.66 (2)°, β = 79.80 (2)°, γ = 63.15 (1)°, V = 918.1 (3) Å^3,Z = 2, F(000) = 396, D_x = 1.34 g·cm^{-3}, μ(MoK_α) = 1.65 cm^{-1}. Końcowy czynnik rozbieżności R wyniósł 0.0567, R_w = 0.0372 (w = $1.084/\sigma_F^2$).

Otrzymywanie 2'-metoksy-4'-(tert-butylodimetylosililoksy)-6'-[(2R)-bornano-10,2-sultamo]-karbonylo-5',6'-dihydro-2H-piranu (**84a**)

313 mg (1.15 mmola) (2R)-N-glioksyloilobornano-10,2-sultamu (**6**) (otrzymanego z 350.0 mg hemiacetolu **72**) rozpuszczono w 25 ml eteru dietylowego, dodano 30 mg $Eu(fod)_3$, a następnie po godzinie mieszania w temperaturze pokojowej wkroplono świeżo przygotowany dien **81c** (420.0 mg, 1.96 mmol). Dalsze postępowanie było analogiczne jak przy syntezie adduktu **84b**. Otrzymano 192.8 mg związku **85a** oraz 27.42 mg adduktu **86a** (wyd. 50.0%).



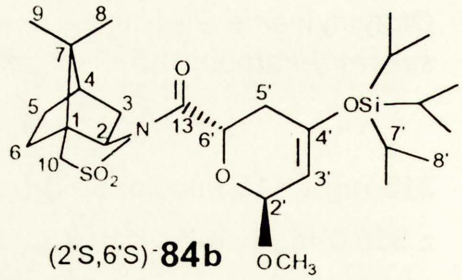
84a

1H NMR (200 MHz) δ(ppm)

5.16 (t, J_1=7.70 Hz, 1H, H-6'), 5.10 (d, J_1=3.25 Hz, 1H, H-3'), 4.88 (d, J_1=3.39 Hz, 1H, H-2'), 3.95 (dd, J_1=7.46, J_2=5.11 Hz, 1H, H-2), 3.46 (ABq, J_1=13.12 Hz, 2H, H-10, H-10_A), 3.38 (s, 3H, -OCH_3), 2.28 (d, J_1=7.60 Hz, 2H, H-5', H-5_A'), 2.06-1.80 (m, 5H, H-3, H-3_A, H-7, H-6, H-6_A), 1.42-1.32 (m, 2H, H-5, H-5_A), 1.11 (s, 3H, -CH_3(8)), 0.95 (s, 3H, -CH_3(9)), 0.87 (s, 9H, $SiC(CH_3)_3$), 0.13 (d, J_1=3.21 Hz, 6H, $Si(CH_3)_2$)

Otrzymywanie (2'S)-metoksy-4'-triizopropoksysililoksy-(6'S)-[(2R)-bornano-10,2-sultamo]-karbonylo-5',6'-dihydro-2H-piranu (**84b**)

346.1 mg (1.27 mmol) (2R)-N-glioksyloilobornano-10,2-sultamu (**6**) (otrzymanego po dehydrotacji 387.0 mg hemiacetalu **72**) rozpuszczono w 20 ml eteru dietylowego, dodano katalityczną ilość $Eu(fod)_3$ (30.0 mg), a następnie po godzinie mieszania wkroplono świeżo przygotowany dien **81d** (556.1 mg, 2.17 mmol). Reakcję prowadzono mieszając przez 48 godzin w temperaturze pokojowej. Po przemyciu 20 ml $NaHCO_3$ aq, ekstrahowano eterem dietylowym (3 x 30 ml), osuszono $MgSO_4$ i zatężono na wyparce. Pozostałość chromatografowano układem H:O (9:1→ 6:4) otrzymując 402.09 mg adduktu (2'S,6'S)-**84b** oraz 15,5 mg związku **83a**. (wyd. całk. 63.0%).



(2'S,6'S)-**84b**

$[\alpha]_D^{20}$ = -59.68 (c=0.96, CH_2Cl_2)
t.t. = 170-171°C (MeOH)

Analiza Elementarna

Obliczono	C% 59.16,	H% 8.59,	N% 2.65
Oznaczono	C% 59.04,	H% 8.48,	N% 2.85

EIHR

Obliczono dla $C_{26}H_{45}NO_6SSi$ $(M)^+$	527.2735
Otrzymano	527.2739
Obliczono dla $C_{25}H_{42}NO_5SSi$ $(M-OCH_3)^+$	496.2553
Otrzymano	496.2524
Obliczono dla $C_{23}H_{38}NO_6SSi$ $(M-C_3H_7)^+$	484.2189
Otrzymano	484.2172

EIMS (m/z) (%)

527$(M)^+$(3), 496$(M-OCH_3)^+$(25), 484$(M-C_3H_7)^+$(100), 452(42), 420(10), 312(35), 285(13), 269(23), 253(40), 241(36), 213(16), 157(30), 135(25), 115(24), 85(33), 59(20)

LSIMS (+) NBA 8 kV (%)

1077$(2M+Na)^+$(4), 550$(M+Na)^+$(15), 526$(M-H)^+$(12), 510(5), 496$(M-OCH_3)^+$(100), 484$(M-C_3H_7)$(14), 312(5), 294(32), 285(12),253 (21), 241(9), 157(13), 115(31)

^{1}H NMR (400 MHz) δ(ppm)

5.18 (t, J_1=7.72 Hz, 1H, H-6'), 5.12 (d, J_1=3.21 Hz, 1H, H-2'), 4.92 (dt, J_1=3.80, J_2=2.07 Hz, 1H, H-3'), 4.02 (dd, J_1=7.60, J_2=4.90 Hz, 1H, H-2), 3.48 (ABq, J_1=13.77 Hz, 2H, H-10, H-10_A), 3.39 (s, 3H, $-OCH_3$), 2.35 (d, J_1=7.50 Hz, 2H, H-5', H-5_A'), 2.14-2.01 (m, 2H, H-3, H-3_A), 1.94-1.86 (m, 3H, H-4, H-6, H-6_A), 1.46-1.34 (m, 2H, H-5, H-5_A), 1.13 (s, 3H, $-CH_3$ (8)), 1.07 (dd, J_1=7.07, J_2=2.95 Hz, 21H, 3x $-CH(CH_3)_2$), 0.97 (s, 3H, $-CH_3$ (9))

^{13}C NMR (100 MHz) δ(ppm)

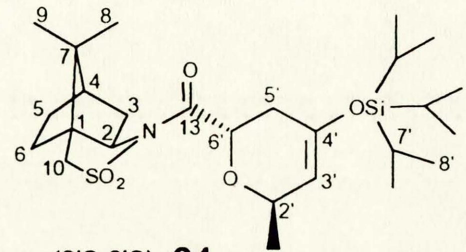
170.02 (C-13), 151.52 (C-4'), 101.59 (C-3'), 97.27 (C-2'), 67.09 (C-6'), 64.94 (C-2), 55.34 (OCH_3), 53.08 (C-10), 48.77(C-1), 47.88 (C-7), 44.59 (C-4), 38.15 (C-3), 33.06 (C-5'), 32.81 (C-6), 26.47 (C-5), 20.72 (C-6), 19.89 (C-9),17.92 (6x C-8'),12.54 (3x C-7')

IR (w KBr)

2947.1, 1703.9, 1673.8, 1463.0, 1335.0, 1274.2, 1215.7, 1190.4, 1134.4, 1054.6, 962.0, 904.8, 779.0, 739.9, 696.7, 546.6

*Otrzymywanie (2'S)-etoksy-4'-triizopropylosililoksy-(6'S)-[(2R)-bornano-10,2-sultarno]-karbonylo-5',6'-dihydro-2H-piranu (**84c**)*

Reakcję prowadzono w warunkach analogicznych jak z dienem **81d**. Otrzymano 320.0 mg adduktu (2'S,6'S)-**84c** oraz 11.4 mg związku **83b**.(wyd. całk. 56.0%).



(2'S,6'S)-**84c**

EIMS (m/z) (%)

541(M)$^+$(3.5), 498(M-C_3H_7)$^+$(100), 496(M-OEt)$^+$(36), 452(51), 326(43), 299(17), 283(22), 253(63), 227(31), 211(25), 157(40), 135(45), 115(30), 99(37), 73(22), 59(29)

LSIMS (+) NBA 8 kV (%)

564(M+Na)$^+$(14), 540(M-H)$^+$(13), 524(5), 496(M-OEt)$^+$(100), 326(6), 299(12), 294 (39), 253(19), 227(6), 157(12), 115(23), 99(38)

^{1}H NMR (400 MHz) δ(ppm)

5.23 (dd, J_1=9.72, J_2=5.92 Hz, 1H, H-6'), 5.22 (s, 1H, H-3'), 4.94-4.91 (m, 1H, H-2'), 3.97 (dd, J_1=7.53, J_2=4.87 Hz, 1H, H-2), 3.81 (dd, J_1=9.65, J_2=7.13 Hz, 1H, H-9'), 3.52 (dd, J_1=9.86, J_2=7.18 Hz, 1H, H-9$_A$'), 3.48 (ABq, J_1=13.77 Hz, 2H, H-10, H-10$_A$), 2.38-2.30 (m, 2H, H-5', H-5$_A$'), 2.13 (dd, J_1=14.02, J_2=7.77 Hz, 1H, H-3), 2.07-2.00 (m, 1H, H-3$_A$), 1.97-1.83 (m, 3H, H-4, H-6, H-6$_A$), 1.47-1.32 (m, 2H, H-5, H-5$_A$), 1.20 (t, J_1=7.09 Hz, 3H, -CH_3 (10')), 1.14 (s, 3H, -CH_3 (8)), 1.06 (dd, J_1=6.99, J_2=3.94 Hz, 21H, 3 x -CH(CH_3)$_2$), 0.97 (s, 3H, -CH_3 (9))

^{13}C NMR (100 MHz) δ(ppm)

170.13 (C-13). 151.36 (C-4'), 102.03 (C-3'), 95.83 (C-2'), 67.09 (C-6'), 64.94 (C-2), 63.36 (C-9'), 53.09 (C-10), 48.76 (C-1), 47.88 (C-7), 44.61 (C-4), 38.17 (C-3), 33.18 (C-5'), 32.82 (C-6), 26.47 (C-5), 20.73 (C-8), 19.89 (C-9), 17.93 (6x C-8'), 15.33 (C-10'), 12.56 (3 x C-7')

IR (w KBr)

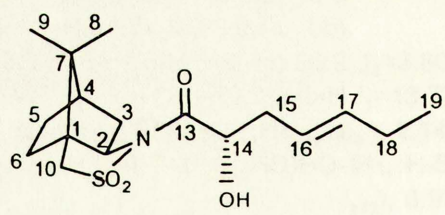
2945.8, 1705.0, 1675.3, 1465.0, 1334.6, 1274.7, 1216.3, 1167.1, 1137.7, 1055.0, 999.0, 922.1, 884.7, 776.6, 682.3, 531.9

*Otrzymywanie(2R)-N-(14S)-hydroksy-16-heptenylobornano-10,2-sultamu (***86a***) oraz (2R)-N-(14R)-hydroksy-16-heptenylobornano-10,2-sultamu (***87a***)*

205,7 mg (0.79 mmol) hemiacetalu metylowego **72** ogrzewano w temperaturze 115°C pod ciśnieniem 0.2 Torr w czasie 2 godzin. Otrzymany aldehyd **6** rozpuszczono w 10 ml nitrometanu i schłodzono do temperatury 0°C. Następnie w trakcie mieszania dodano 0.09 ml (0.79 mmol) $SnCl_4$ zawieszonego w 1 ml CH_3NO_3 oraz po chwili 0.18 ml (1.58 mmol) pentenu-1 w 1ml CH_3NO_2. Reakcję mieszano przez 36 godzin w temperaturze 5°C, a następnie dodano 0.11 ml (0.79 mmol) Et_3N w celu neutralizacji. Po rozcieńczeniu 50 ml eteru dietylowego, mieszaninę reakcyjną przemyto dwukrotnie 15 ml wody, osuszono bezwodnym $MgSO_4$, i zatężono pod próżnią. Otrzymaną pozostałość chromatografowano eluentem H:O (8:2→7:3). Otrzymano 127.0 mg diastereoizomeru (14S)-**86a** oraz 103.0 mg diastereoizomeru (14R)-**87a** (wyd. całk. 95%).

Reakcja prowadzona w CH_2Cl_2 w temp. -78°C przez 48h pozwoliła otrzymać 92.9 mg diastereoizomeru (14S)-**86a** oraz 17.6 mg diastereoizomeru (14R)-**87a** (wyd. całk. 77.8%; 68% d.e.).

Diastereoizomer (14S)-**86a**



(14S)-**86a**

$[\alpha]_D^{20}$ = -87.6° (c=2.42, EtOH)
t.t. = 109-110°C (izopropanol, heksan)

EIHR

Obliczono	$C_{17}H_{27}NO_4S$ $(M)^+$	341.16608
Otrzymano		341.1661

EIMS: m/z (%)

341$(M)^+$(6.5), 323(23), 294(48), 272(24), 244(2), 230(5), 216(5), 199(11), 180(18), 152 (13), 135(100), 121(8), 109(57), 93(37), 81(30), 67(11), 55(21)

LSIMS (+) NBA 8 kV %

364(34)$(M+Na)^+$, 342(100)$(M+H)^+$, 324(13), 273(3), 216(33), 109(12), 99(24)

^{1}H NMR (200 MHz) δ(ppm)

5.61 (dt, J_1=15.36 Hz, J_2=6.13 Hz, 1H, H-17), 5.31 (dt, J_1=15.33 J_2=7.36 Hz, 1H, H-16), 4.82 (ddd, J_1=7.90, J_2=5.87, J_3=4.62 Hz, 1H, H-14), 3.90 (dd, J_1=7.70, J_2=5,13 Hz,1H, H-2), 3.49 (ABq J_1=13.70 Hz, H-10, H-10_A), 3.01 (d, J_1=7.91 Hz, 1H, C_{14}-OH), 2.61 (dt, J_1=14.51, J_2=4.65 J_3=1.02 Hz, 1H, H-15), 2.45(dt, J_1=14.47, J_2=6.36, J_3=0.90 Hz, H-15_A), 2.16-1.82 (m, 7H, H-3, H-3_A, H-4, H-18, H-18_A), 1.52-1.28 (m, 2H, H-5, H-5_A), 1.15 (s, 3H, $-CH_3$(8)), 0.98 (s, 3H, $-CH_3$(9)). 0.95 (t, 3H, $-CH_3$(19))

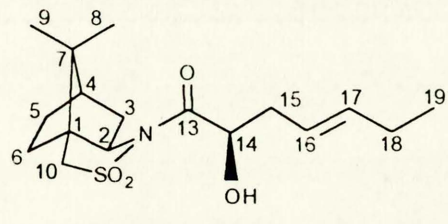
^{13}C NMR (50 MHz) δ(ppm)

174.37 (C-13), 136.75 (C-16), 121.98 (C-17), 70.81 (C-14), 64.97 (C-2), 52.91 (C-10), 48.83 (C-1), 47.79 (C-7), 44.59 (C-4)38.68 (C-3), 38.17 (C-15), 32.73 (C-6), 26.43 (C-18), 25.61 (C-5), 20.69 (C-8), 19.64 (C-9), 13.62 (C-19)

IR (film)

3522.8, 2986.1, 2960.2, 2935.2, 2888.7, 1687.1, 1459.9, 1373.8, 1295.4, 1211.1, 1134.4, 1055.2, 768.5, 532.5

Diastereoizomer (14R)-**87a**



(14R)- **87a**

$[\alpha]_D^{23}$ = -55° (c=2.78, EtOH)

EIHR

Obliczono dla $C_{17}H_{27}NO_4S$ $(M)^+$	341.1668
Otrzymano	341.16612

EIMS: (m/z) (%)

342$(M+H)^+$(0.4), 323(20), 294(30), 272(12), 244(2), 230(3), 216(4), 199(11), 180(18), 164(3), 152(12), 135(84), 109(100), 93(46), 81(47), 67(15), 55(28)

LSIMS (+) NBA 8 kV (%)

364$(M+Na)^+$(24) , 342$(M+H)^+$(100), 324(15), 273(4), 216(44), 109(37), 99(45)

^{1}H NMR (200 MHz) δ(ppm)

5.64 (dt, J_1=15.31 Hz, J_2=6.1 Hz, 1H, H-17), 5.43 (dt, J_1=15.34 J_2=6.86 Hz, 1H, H-16), 4.60 (dt, J_1=7.43, J_2=4.63 Hz, 1H, H-14), 3.90 (dd, J_1=7.69, J_2=5.03 Hz, 1H, H-2), 3.20 (ABq, J_1=13.85 Hz, 2H, H-10, H-10_A), 3.05 (d, J_1=7.46 Hz, 1H, C_{14}-OH), 2.58 (dt, J_1=14.47, J_2=5.87 Hz, 1-H, H-15), 2,41 (dt, J_1=14.44 J_2=6.77 Hz, 1H, H-15_A), 2.28-2.14 (m, 2H, H-3, H-3_A), 2.14-1.80 (m, 5H, H-4, H-6, H-6_A, H-18, H-18_A), 1.51-1.33 (m, 2H, H-5, H-5_A), 1.15 (s, 3H, -CH_3 (8)), 0.97 (s, 3H, -CH_3 (9)), 0.97 (t, J_1=7.48 Hz, 3H, -CH_3(19))

^{13}C NMR (50 MHz) δ(ppm)

172.04 (C-13), 136.57 (C-16), 122.95 (C-17), 70.63 (C-14), 65.26 (C-2), 52.83 (C-10), 49.14 (C-1), 47.88 (C-7), 44.45 (C-4), 38.04 (C-3), 35.91 (C-15), 32.73 (C-6), 26.43 (C-18), 25.63 (C-5), 20.68 (C-8), 19.86 (C-9), 13.62 (C-19)

IR (film)

3505.6, 2961.6, 2884.2, 1692.8, 1456.0, 1413.2, 1333.2, 1280.6, 1136.3., 969.5

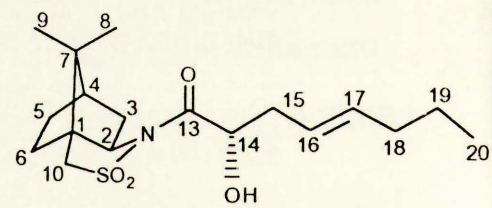
Dane krystalograficzne (14S)-**86a**

$C_{17}H_{27}NO_4S$, M_r = 341.46, układ jednoskośny, grupa przestrzenna $P2_1$, a = 7.442 (1) Å, b = 9.248 (1) Å, c = 13.486 (1) Å, V = 909.6 (3) $Å^3$, β = 101.46 (1)°, Z = 2, F(000) = 368, D_x = 1.25 g·cm^{-3}, μ(MoK_α) = 1.63 cm^{-1} Końcowy czynnik rozbieżności R wyniósł 0.0492 (dla wag jednostkowych).

Otrzymywanie (2R)-N-(14S)-hydroksy-4-oktenoilobornano-10,2-sultamu (**86b***)* *oraz (2R)-N-(14R)-hydroksy-4-oktenoilobornano-10,2-sultamu (***87b***)*

Do 171.3 mg (0.63 mmol) aldehydu (przygotowanego przez ogrzanie w temperaturze 115°C pod ciśnieniem 0.2 Torr 191.5 mg hemiacetalu **72** w czasie 2 godzin) w 15 ml CH_2Cl_2 schłodzonego do -78°C wkroplono 0.07 ml (0.63 mmol) $SnCl_4$ zawieszonego w 0.5 ml CH_2Cl_2 oraz po chwili 0.15 ml (1.26 mmol) heksenu-1 w 0.5 ml CH_2Cl_2. Po 48 godzinach mieszania w temperaturze -78°C reakcję przerwano dodając 0.09 ml (0.63 mmol) Et_3N w celu neutralizacji. Po rozcieńczeniu 50 ml eteru dietylowego, mieszaninę reakcyjną przemyto dwukrotnie 10 ml wody, osuszono bezwodnym $MgSO_4$ i zatężono na wyparce. Pozostałość chromatografowano układem H:O (8:2→7:3). Otrzymano 116.5 mg diastereoizomeru (14S)-**86b** oraz 36.3 mg diastereoizomeru (14R)-**87b** (wyd. całk. 68.1%; 52.0% d.e.).

Diastereoizomer (14S)-**86b**



(14S)-**86b**

EIMS (m/z) (%)

355(M)$^+$(0.4), 337(6), 394(9), 272(5), 180(3), 151(47), 136(100), 134(53), 119(89), 108(72), 93(47), 82(28), 67(28), 55(27)

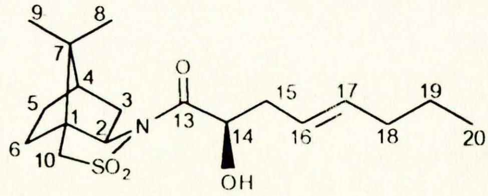
^{1}H NMR (200 MHz) δ(ppm)

5.54 (dt, J_1=15.38, J_2=6.41 Hz, 1H, H-16), 5.37 (dt, J_1=16.10, J_2=7.20 Hz, 1H, H-17), 4.68 (dt, J_1=7.69, J_2=5.66 Hz, 1H, H-14), 3.50 (dd, J_1=7,69, J_2=5,03 Hz, 1H, H-2), 3.20 (ABq J_1=16.10 Hz, 2H, H-10, H-10_A), 3.11 (d, J_1=1.30 Hz, 1H, C_{14}-OH), 2.60 (dt, J_1=17.50, J_2=5.64 Hz, 1H, H-15), 4.87 (dt, J_1=17.20, J_2=6.27 Hz, 1H, H-15_A), 2.18-1.78 (m, 7H, H-3, H-3_A, H-4, H-6, H-6_A, H-18, H-18_A), 1.53-1.22 (m, 4H, H-5, H-5_A, H-19, H-19_A), 1.14 (s, 3H, -CH_3(8)), 0.98 (s, 3H, -CH_3(9)), 0.92 (t, J_1=7.40 Hz, 3H, -CH_3(20))

IR (film)

3515.9, 3299.5, 2985.0, 2901.5, 1815.9, 1709.9, 1518.3, 1429.9, 1418.3, 1387,8, 1349.7, 1250.1, 1231.5, 1179.0, 1145.0, 1070.4, 985.7, 885.0, 770.1

Diastereoizomer (14R)-**87b**



(14R)-**87b**

EIMS (m/z) (%)

355(M)[+](2), 337(45), 312(6), 294(91), 272(20), 248(36), 228(22), 214(9), 199(9), 180(16), 164 (12), 135(100), 123(83), 113(23), 107(28), 95(37), 55(28)

^{1}H NMR (200 MHz) δ(ppm)

5.59 (dt, J_1=16.10, J_2=6.41 Hz, 1H, H-16), 5.42 (dt, J_1=16.20,J_2=6.71 Hz, 1H, H-17), 4.60 (dt, J_1=7.37, J_2=4.67 Hz, 1H, H-14), 3.90 (dd, J_1=7.69, J_2=5.13 Hz, 1H, H-2), 3.49 (ABq J_1=13.40 Hz, 2H, H-10, H-10_A), 3.04 (d, J_1=7.48 Hz, 1H, C_{14}-OH, 2.68-2.32 (m, 2H, H-15, H-15_A), 2.29-1.80 (m, 7H, H-3, H-3_A, H-4, H-6, H-6_A, H-18, H-18_A), 1.52-1.20 (m, 4H, H-5, H-5_A, H-19, H-19_A), 1.14 (s, 3H, $-CH_3$ (8)), 0.97 (s, 3H, $-CH_3$ (9)), 0.88 (t, J_1=7.40 Hz, 3H, $-CH_3$(20))

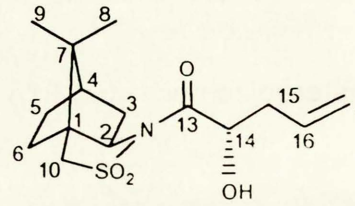
IR (film)

3510.0, 2960.1, 2880.0, 1745.0, 1700.0, 1459.9, 1419.1, 1395.0, 1375.2, 1335.0, 1280.2, 1240.0, 1220.1, 1369.5, 1335.5, 1060.1, 970.1, 875.0, 759.9

Otrzymywanie(2R)-N-(14S)-hydroksy-4-pentenoilobornano-10,2-sultamu (**86c***)* *oraz(2R)-N-(14R)-hydroksy-4-pentenoilobornano-10,2-sultamu (***87c***)*

100 mg (0.33 mmol) hemiacetalu metylowego **72** ogrzewano przez 2 godziny w temperaturze 110-115°C i pod ciśnieniem 0.2 mm Hg, a następnie rozpuszczono w 20 ml bezwodnego chlorku metylenu, dodano około 80 mg (0.35 mmol) $ZnBr_2$. Po 30 minutach mieszania w temperaturze pokojowej schłodzono mieszaninę reakcyjną do 0°C i wkroplono 0.1 ml (0.66 mmol) allilotrimetylosilanu. Mieszanie kontynuowano przez 2 godziny utrzymyjąc temperaturę 0°C. Nadmiar allilotrimetylosilanu rozłożono wkraplając nasycony roztwór NH_4Cl aq. Mieszaninę reakcyjną ekstrahowano eterem dietylowym (3 x 50 ml) przemyto NH_4Cl aq. i suszono bezwodnym $MgSO_4$. Po odsączeniu środka suszącego i odparowaniu rozpuszczalników pozostałość chromatografowano stosując jako eluent H:O (9:1→7:3). Otrzymano 68.8 mg diastereoizomeru (14S)-**86c** oraz 7.2 mg diastereoizomeru (14R)-**87c** (wyd. całk. 74%; 81.2% d.e.). Prowadząc reakcję w obecności $SnCl_4$ (temperatura -40°C, czas 3.5 h) otrzymano 51.1 mg diastereoizomeru (14S)-**86c** oraz 30.0 mg diastereoizomeru (14R)-**87c** (wyd. całk. 79.0%; 26.0% d.e.)

Diastereoizomer 14(S)-**86c**



(14S)-**86c**

$[\alpha]_D^{20}$ = -105.0° (c=2.20, $CHCl_3$)

t.t. = 138-139°C (heksan, octan etylu)

EIHR

Obliczono dla	$C_{15}H_{23}NO_4S$ (M)$^+$	313.13478
Otrzymano		313.1349
Obliczono dla	$C_{12}H_{18}NO_4S$ (M-C_3H_5)$^+$	272.09565
Otrzymano		272.0956

EIMS m/z (%)

313(M)$^+$(1.3), 295(1.8), 272(M-C_3H_5)$^+$(33), 199(9), 179(13), 151(24), 135(100), 107(30), 93(47), 79(18), 55(6)

^{1}H NMR (200 MHz) δ(ppm)

5.91-5.69 (m, 1H, H-16), 5.20-5.14 (m, 1H, H-17), 5.13-5.08 (m, 1H, H-17$_A$), 4.83 (dd, J_1=11.80, J_2=6.17 Hz, 1H, H-14),3.94 (dd, J_1=7.40, J_2=5.01 Hz, H-2), 3.49 (ABq, J_1=13.81 Hz, 2H, H-10, H-10$_A$), 3.09 (d, J_1=7.74 Hz, 1H, C_{14}-OH), 2.75-2.59 (m, J_1=14.34 Hz, H-15), 2.58-2.41 (m, J_1=14.29 Hz, H-15$_A$), 2.17-1.82 (m, 5H, H-3, H-3$_A$ H-4,H-6, H-6$_A$,), 1.52-1.33 (m, 2H, H-5, H-5$_A$), 1.16 (s, 3H, -CH_3 (8)), 0.98 (s, 3H, -CH_3 (9))

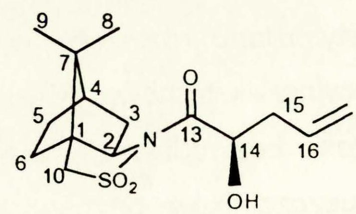
^{13}C NMR (50 MHz) δ(ppm)

174.21 (C-13), 132.01 (C-16), 118.88 (C-17), 70.35 (C-10), 64.95 (C-2), 52.88 (C-3), 48.87 (C-1), 47.80 (C-7), 44.51 (C-15), 39.84 (C-14), 38.16 (C-6), 32.68 (C-4), 26.41 (C-5), 20.65 (C-8), 19.84 (C-9)

IR (w KBr)

3552.6, 3001.6, 2959.1, 2881.4, 1696.3, 1456.8, 1413.8, 1331.9, 1239.4, 1167.1, 1135.9, 1058.8, 944.3, 774.8, 544.9

Diastereizomer 14(R)-**87c**



(14R)-**87c**

$[\alpha]_D^{24}$ = -97.7° (c=1.08, $CHCl_3$)

t.t. = 69-70°C (heksan, octan etylu)

EIHR

Obliczono dla	$C_{15}H_{23}NO_4S$ (M)$^+$	313.13478
Otrzymano		313.1352
Obliczono dla	$C_{12}H_{18}NO_4S$ (M-C_3H_5)$^+$	272.09565
Otrzymano		272.0950

EIMS m/z (%)

313(M)$^+$(3), 295(4), 272(M-C_3H_5)$^+$(31), 199(7), 179(23), 151(31), 135(100), 107(24), 93(38), 79(15), 71(12), 55(8)

^{1}H NMR (200 MHz) δ(ppm)

5.97-5.75 (ddt, J_1=17.11, J_2=10.15, J_3=6.98 Hz, 1H, H-16), 5.24-5.10 (m, 2H, H-17, H-17_A), 4.66 (dd, J_1=7.56, J_2=4.67 Hz, 1H, H-14), 3.91 (dd, J_1=7.73, J_2=5.13 Hz, 1H, H-2), 3.50 (ABq, J_1=13.82 Hz, 2H, H-10, H-10_A), 2.75-2.38 (m, 3H, C_{14}-OH, H-15, H-15_A), 2.30-2.02 (m, 2H, H-3, H-3_A), 2.00-1.80 (m, 3H, H-4, H-6, H-6_A), 1.55-1.25 (m, 2H, H-5, H-5_A), 1.15 (s, 3H, -CH_3 (8)), 0.97 (s, 3H, -CH_3 (9))

^{13}C NMR (50 MHz) δ(ppm)

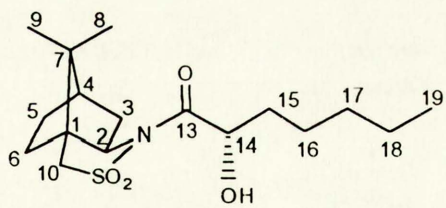
171.85 (C-13), 133.11 (C-16), 118.57 (C-17), 70.34 (C-10), 65.32 (C-2), 52.89 (C-3), 49.28 (C-1), 47.97 (C-7), 44.52 (C-15), 38.08 (C-14), 37.04 (C-6), 32.78 (C-4), 26.51 (C-5), 20.74 (C-8), 19.94 (C-9)

IR (w KBr)

3561.6, 3006.8, 2946.8, 1699.5, 1640.4, 1415.4, 1310.4, 1281.7, 1238.2, 1134.6, 1056.1, 764.4, 533.9

*Otrzymywanie (2R)-N-(14S)-hydroksyheptanoilobornano-10,2-sultamu (**88**)*

Procedura postępowania była analogiczna jak w przypadku otrzymywania związku (14R)-**89**, wychodząc z 270.6 mg (0.79 mmol) związku (14S)-**86a** otrzymano 242.4 mg związku (14S)-**88** (wyd. 89.4%)



(14S)-**88**

$[\alpha]_D^{22}$ = -88.58°C (c=1.67, EtOH)

EIHR

Obliczono dla $C_{12}H_{18}NO_4S$ (M-C_5H_{11})$^+$	272.09566
Otrzymano	272.0956

EIMS (m/z) (%)

344(M+H)$^+$(0.5), 272(6), 244(4), 216(5), 180(48), 151(68), 135(100), 124(28), 108(41), 93(78), 83(80), 55(93)

^{1}H NMR (200 MHz) δ(ppm)

4.76-4.64 (m, 1H, H-14), 3.93 (dd, J_1=7.43, J_2=5.13 Hz, 1H, H-2), 3.49 (ABq J_1=13.95 Hz, 2H, H-10, H-10_A), 3.06-2.94 (m, 1H, C_{14}-OH), 2.17-1.78 (m, 6H, H-3, H-3_A, H-6, H-6_A, H-15, H-15_A), 1.50-1.22 (m, 9H, H-4, H-5, H-5_A, H-16, H-16_A, H-17, H-17_A, H-18, H-18_A), 1.13 (s, 3H, -CH_3 (8)), 0.98 (s, 3H, -CH_3 (9)), 0.88 (t, J_1=6.51Hz, 3H, -CH_3 (19))

^{13}C NMR (50 MHz) δ(ppm)

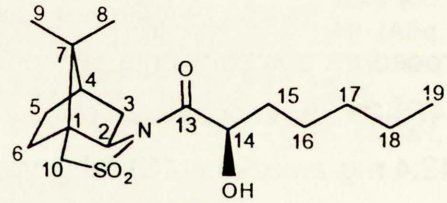
175.22 (C-13), 71.16 (C-14), 64.88 (C-2), 52.84 (C-10), 48.86 (C-1), 47.80 (C-7), 44.54 (C-4), 38.08 (C-3), 35.62 (C-15), 32.65 (C-6), 31.29 (C-16), 26.40 (C-17), 24.29 (C-5), 22.42 (C-18), 20.54 (C-8), 19.81 (C-9), 13.92 (C-19)

IR (film)

3499.6, 2957.0, 1691.2, 1458.0, 1413.8, 1474.1, 1334.8, 1137.1, 1060.9, 766.7, 544.1

*Otrzymywanie (2R)-N-(14R)-hydroksyheptanoilobornano-10,2-sultamu (**89**)*

Do 201.4 mg (0.59 mmol) związku (14R)-**87a** w 20 ml bezwodnego roztworu octanu etylu dodano ok. 15 mg 10% Pd/C w atmosferze argonu, a następnie wprowadzono wodór. Po 3 godzinach katalizator odsączono na celicie, a pozostałość po zatężeniu pod próżnią oczyszczono chromatograficznie na krótkiej kolumnie, stosując jako eluent H:O (7:3). Otrzymano 176.1 mg związku (14R)-**89**. (wyd. 87%)



(14R)-**89**

$[\alpha]_D^{24}$ = -79.35° (c=2.78, EtOH)

EIHR

Obliczono dla $C_{12}H_{18}NO_4S$ $(M-C_5H_{11})^+$	272.09565
Otrzymano	272.0956

EIMS (m/z) (%)

344(M+H)$^+$(0.5), 341(1), 313(1), 272(M-C_5H_{11})$^+$(5), 244(5), 216(5), 200(2), 180(47), 151(65), 135(100), 124(24), 108(27), 99(50), 83(47), 55(44)

LSIMS (+) NBA 8 kV (%)

366(M+Na)$^+$(24), 344(M+H)$^+$(83), 342(M-H)$^+$(45), 216(100), 135(50), 107(28), 99(71)

^{1}H NMR (200 MHz) δ(ppm)

4.61-4.49 (m, 1H, H-14), 3.89 (dd, J_1=7.72, J_2=5.11 Hz, 1H, H-2), 3.49 (ABq J_1=13.84 Hz 2H, H-10, H-10$_A$), 3.01 (d, J_1=7.22 Hz, 1H, C_{14}-OH), 2.28-1.79 (m, 6H, H-3, H-3$_A$, H-6, H-6$_A$, H-15, H-15$_A$), 1.70-1.24 (m, 9H, H-4, H-5, H-5$_A$, H-16, H-16$_A$, H-17, H-17$_A$, H-18, H-18$_A$), 1.15 (s, 3H, -CH_3 (8)), 0.92 (s, 3H, -CH_3 (9)),0.89 (t, J_1=6.52 Hz, 3H, -CH_3 (19))

^{13}C NMR (50 MHz) δ(ppm)

172.60 (C-13), 70.83 (C-14), 65.12 (C-2), 52.69 (C-10), 49.04 (C-1), 47.77 (C-7), 44.35 (C-4), 37.94 (C-3), 32.65 (C-15), 32.59 (C-6), 31.39 (C-16), 26.33 (C-17), 24.64 (C-5), 22.39 (C-18), 20.57 (C-8), 19.75 (C-9), 13.89 (C-19)

IR (film)

3504.8, 2957.8, 1696.2, 1457.1, 1413.2, 1374.9, 1332.0, 1136.1, 1061.0, 765.3, 546.1

*Otrzymywanie (2S)-heptandiolu-1,2 (**90**) oraz (2R)-heptandiolu-1,2 (**91**)*

Procedura A

Do 119.2 mg (0.35 ml) związku (14R)-**87a** w 20 ml bezwodnego roztworu octanu etylu w atmosferze argonu dodano ok. 20 mg PtO_2, a następnie wprowadzono wodór. Po ok. 3 godzinach katalizator odsączono na celicie, a pozostałość po odparowaniu rozpuszczalnika pod próżnią oczyszczono chromatograficznie stosując jako eluent H:O (7-3→4-6). Otrzymano 42.5 mg (2R)-heptandiolu-1,2 (**91**) (wyd. 92.0%) oraz 71.1 mg sultamu (2R)-**4** (wyd. 95.0%).

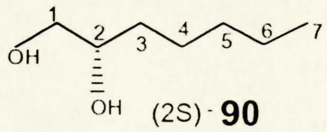
Postępując zgodnie z procedurą A z 164.3 mg (0.48 mmol) związku (14S)-**86a** otrzymano 60.5 mg (2S)-heptandiolu-1,2 (**90**) (wyd. 95.0%) oraz 99.0 mg sultamu (2R)-**4** (wyd. 96%).

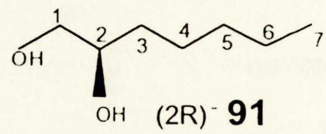
Poza chromatografią inną metodą wydzielania dioli z mieszaniny poreakcyjnej była destylacja próżniowa. Odpowiednie frakcje zbierano w temperaturze 108-110°C (7 mm Hg). Destylacja próżniowa nie wpływała na czystość enancjometryczną, co potwierdziły wartości skręcalności właściwej wydzielonych dioli. Wydajność destylacji ok. 90%.

Procedura B

Do roztworu 207.9 mg (0.61 mmol) związku (14R)-**89** w bezwodnym eterze dietylowym (30 ml), w trakcie mieszania dodano 25.5 mg (0.68 mmol) glinowodorku litowego. Po 3 godzinach reakcję przerwano dodając nasycony roztwór winianu sodowo-potasowego. Fazę wodną ekstrahowano eterem dietylowym (3 x 30 ml). Połączone frakcje eterowe po przemyciu solanką, osuszono $MgSO_4$ i zatężono pod próżnią, a następnie oczyszczono chromatograficznie stosując jako eluent H:O (7:3→4:6). Otrzymano 67.8 mg (2R)-heptandiolu-1,2 (**91**) (wyd. 84.0%) oraz 111.5 mg sultamu (2R)-**4** (wyd. 86%).

Postępując zgodnie z procedurą B z 156.57 mg (0.46 mmol) związku (14S)-**88** otrzymano 45.2 mg (2S)-heptandiolu-1,2 (**90**) (wyd.75%) oraz 78.0 mg sultamu (2R)-**4** (wyd. 80%).


(2S)-**90**


(2R)-**91**

(2S)-heptandiol-1,2 (2S)-**90**

$[\alpha]_D^{20}$ = - 17.53° (c=2.92 EtOH)

Lit.[193] $[\alpha]_D^{20}$ = -16.1° (c=11,7, EtOH)

(2S)-heptandiol-1,2 (2R)-**91**

$[\alpha]_D^{20}$ = + 17.13° (c=1,22, EtOH)

Lit.[148] $[\alpha]_D^{20}$ = +17.1° (c=2, EtOH)

^{1}H NMR (200 MHz) δ(ppm) Temp. 50°C

3.71-3.62 (m, 1H, H-10), 3.59 (dd, J_1=10.9, J_2=2.8 Hz, 1H, H-1), 3.35 (dd, J_1=10.9, J_2=7.42 Hz, 1H, H-1_A), 2.54 (bs, 1H, -OH w temp.20°C całkowity zanik sygnału i jednocześnie wzrost intensywności przy 3.3 ppm oraz 1.4 ppm), 1.45-1.15 (m, 8H, H-3, H-3_A, H-4, H-4_A, H-5, H-5_A, H-6, H-6_A), 0.91-0.79 (bt, 3H, -CH_3 (7))

^{13}C NMR (50 MHz) δ(ppm)

72.35 (C-2), 66.74 (C-1), 33.07 (C-3), 31.80 (C-4), 25.21 (C-5), 22.51 (C-6), 13.93 (C-7)

EIMS (m/z) (%)

131$(M-H)^+$(0.65), 101$(M-CH_2OH)^+$(33), 83(100), 61(13), 55(87), 41(18)
Widmo zgodne z widmem NIST/EPA/NIH Mass Special Database (maj 1992).

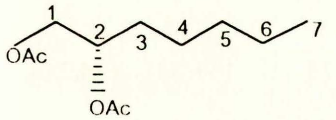
IR (film)

3382.2, 2955.8, 2930.1, 2871.6, 2860.0, 1741.4, 1724.8, 1657.3, 1462.3, 1260.0, 1072.4, 1036.0, 871.0

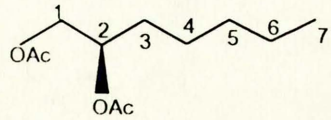
*Otrzymywanie dioctanów (2S)- oraz (2R)-heptandioli-1,2 (***90***) i (***91***)*

Do 27.7 mg (0.21 mol) związku **91** w 10 ml chlorku metylenu dodano 63.4 μl (0.46 mmol) trietyloaminy, 39.8 μl (0.42 mmol) bezwodnika octowego oraz kryształ DMAP. Po 2 godzinach mieszania w temperaturze pokojowej, mieszaninę dokładnie odparowano i chromatografowano używając jako eluenta mieszaniny H:O (8:2→7:3). Otrzymano 43.0 mg diooctanu (2R)-heptandiolu-1,2 (wyd. 94.9%).

Postępując zgodnie z powyższą procedurą otrzymano 30.0 mg dioctanu (2S)-heptandiolu-1,2 używając jako substratu związku **90** (wyd. 92.0%).



dioctan (2S) - **90**



dioctan(2R) - **91**

dioctan(2S)-heptandiolu-1,2

$[\alpha]_D^{20}$ = + 5.85° (c=2.72, EtOH)

dioctan(2R)-heptandiolu-1,2

$[\alpha]_D^{20}$ = - 6.10° (c=1.9, EtOH)

^{1}H NMR (200 MHz) δ(ppm)

5.08 (dddd, J_1=6.69, J_2=6.63, J_3=6.57, J_4=3.37 Hz. 1H, H-2), 4.24 (dd, J_1=11.89, J_2=3.35 Hz, 1H, H-1), 4.03 (dd, J_1=11.89. J_2=6.58 Hz. 1H, H-1_A), 2.07 (s, 3H, -OAc), 2.06 (s, 3H, -OAc), 1.65-1.50 (m, 2H, H-3. H-3_A), 1.45-1.15 (m, 6H, H-4, H-4_A, H-5, H-5_A, H-6, H-6_A), 0.88 (t, J_1=6.44 Hz, 3H, -CH_3 (7))

^{13}C NMR (50 MHz) δ(ppm)

170.65 (C-10), 170.46 (C-8), 71.56 (C-2), 65.06 (C-1). 31.48 (C-3), 30.63 (C-4), 24.70 (C-5), 22.37 (C-6), 20.96 (C-11), 20.66 (C-9). 13.84 (C-7)

EIMS (m/z) (%)

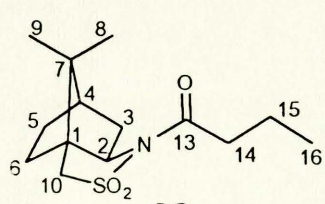
217$(M+H)^+$(0.03), 173$(M-OAc)^+$(0.05), 143$(M-CH_2-OAc)^+$(5), 83(8), 55(4), 43$(OAc)^+$ (100)

IR (w CCl_4)

2957.17, 2933.4, 2861.1, 1745.9, 1457.8, 1369.4, 1223.9, 1047.0, 959.1, 604.9

*Otrzymywanie (2R)-N-butyrylobornano-10,2-sultamu (**92**)*

Do 329.5 mg (1.16 mmol) (2R)-N-krotonoilobornano-10,2-sultamu (**71**) rozpuszczonego w 20 ml octanu etylu dodano w atmosferze argonu około 10 mg PtO_2 a następnie wprowadzono wodór. Po 3 godzinach mieszania w temperaturze pokojowej katalizator odsączono na celicie, a pozostałość po zatężeniu na wyparce doczyszczono na kolumnie chromatograficznej otrzymując 315,2 mg (2R)-N-butyrylobornano-10,2 sultamu (**92**) (wyd. 95.0%) .



92

$[\alpha]_D^{22}$ = - 88.30° (c=6.07, CH_2Cl_2)

t.t. = 90-91°C (heksan, octan etylu)

EIHR

Obliczono dla $C_{14}H_{23}NO_3S$ $(M)^+$	285.1399
Otrzymano	285.1404

EIMS (m/z) (%)

285(M)$^+$(13), 257(24), 221(13), 216(8), 206(15), 193(18), 178(14), 151(34), 134(79), 119(14), 108(27), 93(15), 79(8), 71(100), 43(47)

GCMS R_t = 35.48

Widmo zgodne z widmem EI

^{1}H NMR (200 MHz) δ(ppm)

3.87 (t, J_1= 6.33 Hz, 1H, H-2), 3.47 (ABq, J_1= 13.76 Hz, 2H, H-10, H-10_A), 2.69 (dt, J_1= 7.38, J_2 = 1.99 Hz, 2H, H-14, H-14_A), 2.15-2.05 (m, 2H, H-3, H-3_A), 1.96-1.83 (m, 3H, H-4, H-6, H-6_A), 1.70 (q, J_1= 7.35 Hz, 2H, H-15, H-15_A), 1.49-1.27 (m, 2H, H-5, H-5_A), 1.16 (s, 3H, -CH_3(8)), 0.97 (s, 3H, -CH_3(9)), 0.96 (t, J_1= 7.39 Hz. 3H, -CH_3(16))

^{13}C NMR (50 MHz) δ(ppm)

171.84 (C-13), 65.14 (C-10), 52.89 (C-2), 48.30 (C-1), 47.67 (C-7), 44.58 (C-3), 38.48 (C-6), 37.25 (C-14), 32.76 (C-4), 26.38 (C-5), 20.76 (C-8), 19.82 (C-9), 17.89 (C-15), 13.47 (C-16)

IR (w KBr)

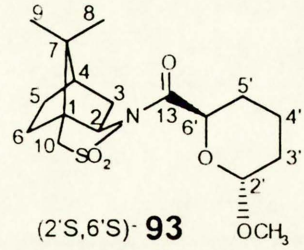
2961.3, 2876.6, 1700.6, 1681.0, 1335.3, 1210.7, 1137.9, 1057.5, 986.2, 871.3, 777.7, 536.0, 494.0

IR (w $CHCl_3$)

widmo zbliżone do poprzedniego z charakterystycznym pojedyńczym sygnałem przy częstości 1696.9 cm^{-1} w miejsce poprzednio obserwowanych dwóch silnych symetrycznych sygnałów przy częstościach 1700.6 oraz 1681.0 cm^{-1}

*Otrzymywanie(2'S)-metoksy-(6'S)-[(2R)-bornano-10,2-sultamo]-karbonylopiranu (**93**)*

Do 142.2 mg (0.4 mmol) związku (2'S,6'S)-**76** w 30 ml AcOEt dodano w atmosferze argonu około 20 mg PtO_2, a następnie wprowadzono wodór. Reakcję mieszano około 12 godzinach, w temperaturze pokojowej, a następnie po dokładnym usunięciu wodoru argonem, katalizator odsączono, a pozostałość po zatężeniu oczyszczono chromatograficznie stosując jako eluent H:0 (7:3). Otrzymano 130.5 mg (2'S,6'S)-**93** (wyd. 91.3%).



(2'S,6'S)- **93**

$[\alpha]_D^{20}$ = -21.44° (c=2.29, CH_2Cl_2)

t.t. 200-201°C (heksan, octan etylu)

EIMS m/z (%)

357(M)$^+$(0.6), 326(M-OCH_3)$^+$(9), 270(4), 216(6), 177(2), 152(4), 135(17), 115(100), 93(6), 83(18), 71(26)

EIHR

Obliczono dla $C_{17}H_{27}NO_5S$ (M)$^+$	357.16099
Otrzymano	357.1610
Obliczono dla $C_{16}H_{24}NO_4S$ (M-OCH_3)$^+$	326.1426
Otrzymano	326.1425

^{1}H NMR (200 MHz) δ(ppm)

4.98 (dd, J_1=11.25, J_2=2.22 Hz, 1H, H-6'), 4.87 (s, 1H, H-2'), 3.95 (dd, J_1=7.48, J_2=4.92 Hz, 1H, H-2), 3.49 (ABq, J_1=13.86 Hz, 2H, H-10, H-10_A), 3.39 (s, 3H, -OCH_3), 2.19-1.79 (m, 7H, H-3, H-3_A, H-4, H-5', H-5_A' H-6, H-6_A), 1.77-1.53 (m, 4H, H-3', H-3_A', H-4', H-4_A',), 1.50-1.30 (m, 2H, H-5, H-5_A), 1.13 (s, 3H, -CH_3(8)), 0.98 (s, 3H, -CH_3(9))

^{13}C NMR (50 MHz) δ(ppm)

171.09 (C-13), 98.62 (C-2'), 68.76 (C-10), 64.77 (C-4), 54.80 (OCH_3), 53.02 (C-6'), 48.54 (C-1), 47.74 (C-7), 44.49 (C-3), 38.06 (C-6), 32.69 (C-4), 29.08 (C-5'), 28.82 (C-3'), 26.35 (C-5), 20.69 (C-8), 19.79 (C-9), 17.68 (C-4')

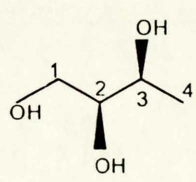
IR (w KBr)

2940.6, 2634.5, 1701.2, 1455.5, 1392.2, 1335.5, 1325.4, 1297.3, 1224.4, 1197.8, 1166.9, 1137.7, 1058.0, 1038.9, 953.3, 869.4, 758.8, 545.3, 534.8, 500.9

*Otrzymywanie (2S,3S)-butanotriolu-1,2,3 (**94**)*

Do 135.2 mg (0.43 mmol) diolu **73a**, rozpuszczonego w 20 ml octanu etylu, dodano ok. 20 mg PtO_2 i wprowadzono wodór. Po 3 godzinach, katalizator odsączono na celicie, a pozostałość po zatężeniu na wyparce oczyszczono chromatograficznie (H:O, 7:3→4:6). Otrzymano 38.4 mg związku (2S,3S)-**94** (wyd. 85.0%) oraz 87.2 mg sultamu (2R)-**4** (wyd. 95.0%).

$[\alpha]_D^{22}$ = + 4.75° (c = 2.27, EtOH)



(2S,3S) - **94**

EIHR

Obliczono dla $C_4H_{11}O_3$ (M)$^+$	107.07082
Otrzymano	107.0709

Obliczono dla $C_3H_7O_3$ $(M\text{-}CH_3)^+$	91.03952
Otrzymano	91.0395
Obliczono dla $C_4H_8O_2$ $(M\text{-}H_2O)^+$	88.05243
Otrzymano	88.0524

EIMS (m/z)(%)

107$(M+H)^+$(0.4), 91$(M\text{-}CH_3)^+$(1), 88$(M\text{-}H_2O)^+$(1.9), 86(1.1), 75(35), 61(23), 57(49), 45(89), 44(100)

^{1}H NMR (200 MHz) δ(ppm)

4.36 (bs, 3H, 3 x OH), 3.56 (dq, J_1 = 6.41, J_2 = 4.20 Hz, 1H, H-3), 3.42 (dd, J_1 = 10.54, J_2 = 4.80 Hz, 1H, H-1), 3.28 (dd, J_1 = 10.50, J_2 = 6.03 Hz, 1H, H-1_A), 3.19 (ddd, J_1 = 6.07, J_2 = 4.80, J_3 = 4.14 Hz, 1H, H-2), 1.00 (d, J_1 = 6.48 Hz, 3H, -CH_3(4))

^{13}C NMR (50 MHz) δ(ppm) korelacja w oparciu o ^{13}C DEPT 135°

75.29 (C-2), 66.82 (C-3), 62.67 (C-1), 19.23 (C-4)

Lit.[194] dane ^{13}C NMR dla enancjomeru (2R,3R)-**94**

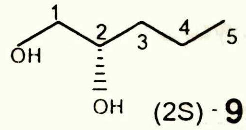
75.3 (C-2), 66.9 (C-3), 62.7 (C-1), 19.23 (C-4)

IR (film)

3354.0, 2973.6, 2933.8, 1659.5, 1562.6, 1410.0, 1142.0, 1075.7, 1013.9, 885.1, 675.2

*Otrzymywanie (2S)-pentandiolu-1,2 (***95***)*

Do 65.0 mg (0.21 mmol) adduktu **86c** w 20 ml bezwodnego roztworu octanu etylu w atmosferze argonu, dodano około 20 mg PtO_2, a następnie wprowadzono wodór. Po 2 godzinach intensywnego mieszania w temperaturze pokojowej katalizator odsączono na celicie, a pozostałość po odparowaniu rozpuszczalnika pod próżnią oczyszczono chromatograficznie stosując jako eluent H:O (7:3 → 4:6). Otrzymano 17.28 mg (2S)-pentandiolu-1,2 (**95**) (wyd. 80%) oraz 42.4 mg sultamu (2R)-**4** (wyd. 95.0%).



(2S) - **95**

$[\alpha]_D^{20}$ = -15.55° (c=0.81, EtOH)

lit.[195] $[\alpha]_D^{20}$ = -16.1° (c=3, EtOH)

EIMS m/z (%)

73 $(M\text{-}CH_2OH)^+$(54), 61(18), 55(100), 43(32)

Zgodne z widmem NIST/EPA/NIH Mass Spectial Database (maj 1992)

^{1}H NMR (500 MHz) δ(ppm)
3.76-3.70 (m, 1H, H-2), 3.66 (dd, J_1=11.1, J_2=3.02, 1H, H-1), 3.44 (dd,J_1=11.09, J_2=7.7, 1H, H-1_A), 2.36 (bs, 2H, 2x OH), 1.52-1.33 (m, 4H, H-3,H-3_A, H-4, H-4_A), 0.94 (t, 3H, -CH_3 (5))

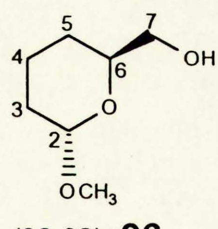
^{13}C NMR (125 MHz) δ(ppm) korelacja w oparciu o ^{13}C DEPT 135°
72.04 (C-2), 66.80 (C-1), 35.27 (C-3), 18.71 (C-4), 14.03 (C-5)

IR (film)
33.79.0, 2970.0, 2932, 2873.3, 1720.0, 1656.1, 1526.5, 1466.2, 1379.2, 1260.7, 1134.7, 1066.1, 1015.8, 881.4, 846.3, 799.1

*Otrzymywanie (2S)- metoksy-(6S)-hydroksymetylopiranu (**96**)*

Do 30.0 mg (0.08 mmol) związku (2'S,6'S)-**76** w 30 ml bezwodnego metanolu dodano w atmosferze argonu około 10 mg PtO_2, a następnie wprowadzono wodór. Reakcję prowadzono w temperaturze pokojowej przez 12 godzin silnie mieszając, a następnie przez układ przepuszczono argon, nie przerywając mieszania. Katalizator odsączono na celicie, a pozostałość po odparowaniu rozpuszczalnika pod próżnią oczyszczno chromatograficznie, stosując jako eluent H:O (7:3→4:6). Otrzymano 10.6 mg związku (2S,6S)-**96** (wyd. 85%) oraz 16.6 mg sultamu (2R)-**4** (wyd. 91.0%).

$[\alpha]_D^{20}$ = +146° (c=0.5, $CHCl_3$)
lit.[196] $[\alpha]_D^{20}$ = +149° (c=1.5, $CHCl_3$)
olej t.w. 55°C / 0.4 mm Hg



(2S,6S)-**96**

EIHR
Obliczono dla $C_6H_{11}O_2$ $(M\text{-}OCH_3)^+$ 115.0759
Otrzymano 115.0759

EIMS m/z (%)
115 $(M\text{-}OCH_3)^+$ (100), 97(10), 83(18), 79(21), 71(59), 61(43), 58(79), 45(57)

^{1}H NMR (500 MHz) δ(ppm)
4.75 (bs, 1H, H-2), 3.83 (tt, J_1=9.27, J_2=2.79 Hz, 1H, H-6), 3.60 (dd, J_1=11.40, J_2=3.26 Hz, 1H, H-7), 3.51 (dd, J_1=11.41, J_2=6.78 Hz, 1H, H-7_A), 3.37 (s, 3H, -OCH_3), 2.67 (bs, 1H, -OH), 2.01-1.30 (m, 6H, H-3, H-3_A, H-4, H-4_A, H-5, H-5_A)

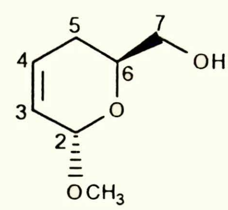
^{13}C NMR (125 MHz) δ(ppm)
98.38 (C-2), 69.15 (C-7), 66.18 (C-6), 54.45 (OCH_3), 29.59 (C-3), 26.59 (C-5), 17.44 (C-4)

IR (film)

3472.6, 3265.7, 2955.3, 2886.5, 1455.7, 1299.4, 1133.9, 1033.9, 862.9, 515.8

*Otrzymywanie (2S)-metoksy-(6S)-hydroksymetylo-5,6-dihydro-2H-piranu (**99**)*

Addukt (2'S,6'S)-**76** (8.2 mg, 22.8 mmol) zawieszono w 50 ml eteru dietylowego, schłodzono do temperatury 0°C i dodano porcjami 950.0 mg glinowodorku litowego. Po usunięciu łaźni chłodzącej, mieszaninę reakcyjną doprowadzono do temperatury pokojowej. Reakcję prowadzono przez 2 godziny, a następnie wkroplono 50 ml wodnego roztworu winianu sodowo-potasowego i mieszano całość przez kolejne 2 godziny. Produkt ekstrahowano eterem (3 x 100 ml), a połączone ekstrakty eterowe przemyto wodą (50 ml) oraz solanką (50 ml), następnie suszono bezwodnym $MgSO_4$. Po odsączeniu pozostałość zatężono pod próżnią na zimnej łaźni i dodano heksanu do zmętnienia. Wypada osad sultamu (2R)-**4**. Stosując krystalizację frakcjonowaną wydzielono czysty, wolny od sultamu, alkohol **99** w ilości 2.0 g (wyd. 60%).



(2S,6S)-**99**

$[\alpha]_D^{22}$ = -73.20° (c = 1.5, benzen)

^{1}H NMR (200 MHz) δ(ppm)

6.09-5.98 (dm, J_1=9.93 Hz, 1H, H-4), 5.81-5.70 (dm, J_1=10.6 Hz, 1H, H-3), 4.90 (d, J_1=2.01 Hz, 1H, H-2), 4.01 (dq, J_1=10.64, J_2=J_3=6.70, J_4=3.14 Hz, 1H, H-6), 3.82-3.69 (m, 1H, H-7), 3.69-3.54 (m, 1H, H-7_A), 3.44 (s, 3H, -OCH_3), 2.29 (bs, 1H, -OH), 2.25-2.06 (m, 1H, H-5), 1.99-1.81 (m, 1H, H-5_A)

^{13}C NMR (50 MHz) δ(ppm) korelacja w oparciu ^{13}C DEPT 135°

128.57 (C-3), 125.25 (C-4), 95.69 (C-2), 66.97 (C-6),65.23 (C-7), 55.28 (OCH_3), 25.98 (C-5)

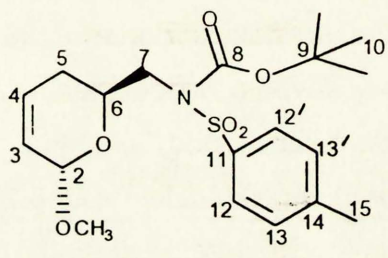
*Otrzymywanie (2S)-metoksy-(6S)-(N,N-Boc-p-toluenosulfonylo)aminometylo-5,6-dihydro-2H-piranu (**100**)*

Do 1.19 g (8.3 mmol) alkoholu **99**, rozpuszczonego w 50 ml bezwodnego THF, dodano 3.39 g (12.5 mmol) N-Boc-p-toluenosulfonamidu oraz 6.53 g (24.9 mmol) trifenylofosfiny (TPP). Następnie do roztworu dodano powoli 3.2 ml (20.8 mmol)

DEAD i mieszano w temperaturze pokojowej przez 4 godziny. Mieszaninę reakcyjną, po zatężeniu pod próżnią, chromatografowano eluentem o zmiennym składzie (H:O 8:2→6:4). Otrzymano 2.74 g (83.5%) pochodnej **100.**

Otrzymywanie N-Boc-p-toluenosulfonamidu

Do 35 ml t-butanolu (świeżo destylowanego znad wodorku wapnia) wkroplono, w trakcie mieszania, 5.3 ml (34.8 mmol) izocyjanianu p-toluenosulfonowego, uważając by temperatura nie przekroczyła zakresu 50-55°C. Mieszaninę reakcyjną mieszano przez noc w temperaturze pokojowej. Po odparowaniu nadmiaru Bu^tOH pod próżnią otrzymano 9.0 g (94%) N-Boc-p-toluenosulfonamidu w postaci białych kryształów o t.t.118-120°C. Lit.[197] t.t. 121-122.5°C (octan etylu/heksan). Otrzymany produkt był używany do reakcji Mitsunobu bez dodatkowego oczyszczania.



(2S,6S)-**100**

$[\alpha]_D^{20}$ = -27.27 (c=6.2 CH_2Cl_2)

t.t. = 108-110°C (izopropanol)

EIHR

Obliczono dla $C_{18}H_{24}NO_5S$ $(M\text{-}OCH_3)^+$	366.13752
Otrzymano	366.1376
Obliczono dla $C_{58}H_{24}NO_6S$ $(M\text{-}C_4H_9)^+$	341.09331
Otrzymano	341.0930
Obliczono dla $C_{14}H_{16}NO_5S$ $(M\text{-}OCH_3\text{-}C_4H_9)^+$	310.07492
Otrzymano	310.0747

EIMS (m/z) (%)

366$(M\text{-}OCH_3)^+$(1), 341$(M\text{-}C_4H_9)^+$(4), 224(2), 310$(M\text{-}OCH_3\text{-}C_4H_9)^+$(7), 266(9), 222(5), 212(4), 184(65), 155(75), 126(100), 113(88), 91(53), 81(39), 71(23), 57(33)

LSIMS (+) NBA 8 kV (%),

817$(2M+Na)^+$(2.1), 420$(M+Na)^+$(13), 396$(M\text{-}H)^+$(2), 366(17), 340(100), 266(44), 222(6), 155(18), 138(23), 91(22)

^1H NMR (200 MHz) δ(ppm)

7.85 (d, J_1=8.24 Hz, 2H, H-12, H-12'), 7.29 (d, J_1=7.94 Hz, 2H, H-13, H-13'), 5.99 (dt, J_1=9.97, J_2=3.87 Hz, 1H, H-4), 5.73 (dq J_1=9.97, J_2=4.68, J_3=2.36 Hz, 1H, H-3), 4.83 (bd, J_1=2.10 Hz, 1H, H-2), 4.29-4.09 (m, 1H, H-6), 4.12 (dd, J_1=13.74, J_2=8.79 Hz, 1H, H-7), 3.86 (dd, J_1=13.74, J_2=2.93 Hz, 1H, H-7_A), 3.17 (s, 3H,-OCH_3), 2.42 (s, 3H, -CH_3(15)), 2.09-1.95 (m, 2H, H-5, H-5_A), 1.35 (s, 9H, 3 x -CH_3(10))

^{13}C NMR (50 MHz) δ(ppm) korelacja w oparciu o ^{13}C DEPT 135°

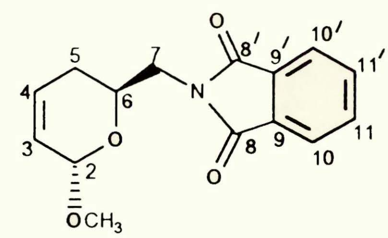
151.45 (C-8), 144.49 (C-11), 137.86 (C-14), 129.49 (C-12, C-12'), 128.94 (C-13, C-13'), 128.59 (C-3), 125.05 (C-4), 96.02 (C-2), 84.65 (C-9), 65.57 (C-6), 55.46 (OCH_3), 50.44 (C-7), 28.36 (C-5), 28.32 (3 x C-10), 22.04 (C-15)

IR (film)

3045.8, 2980.9, 2930.8, 2826.5, 1731.8, 1598.2, 1394.2, 1347.6, 1256.9, 1170.0, 1046.4, 998.2, 963.9, 806.1, 721.1, 674.9, 578.8, 495.5

*Otrzymywanie (2S)-metoksy-(6S)-ftalimidometylo-5,6-dihydro-2H-piranu (***101***)*

Do 0.8 g (5.55 mmol) alkoholu **99**, rozpuszczonego w 40 ml bezwodnego THF, dodano 1.22 g (8.33 mmol) ftalimidu oraz 2.18 g (8.33 mmol) trifenylofosfiny. Do roztworu powoli dodano 0.94 ml (6.1 mmol) DEAD, obserwując efekt egzotermiczny. Po 3 godzinach mieszania w temperaturze pokojowej rozpuszczalniki odparowano pod próżnią, a pozostałość chromatografowano eluentem o zmiennym składzie (H:O 8:2→6:4). Otrzymano 1.45 g krystalicznej pochodnej ftalimidowej **101** (wyd. 96.0%)



(2S,6S) - **101**

$[\alpha]_D^{20}$ = +29.63° (c=1.11, CH_2Cl_2)

t.t. = 120-121°C (MeOH),

Lit.[198] t.t. = 123-124°C (EtOH)

EIHR

Obliczono $C_{15}H_{15}NO_4$	273.10011
Otrzymano	273.10000

EIMS (m/z) (%)

273$(M)^+$(3), 255(10), 242$(M\text{-}OCH_3)^+$(34), 224(7), 213(5), 199(4), 160(100), 148(31), 133(15), 130(25), 126(47), 113(95), 104(14), 95(35), 81(70), 71(25), 55(8)

^{1}H NMR (200 MHz) δ(ppm)

7.92-4.85 (m, 2H, H-10, H-10'), 7.77-7.70 (m, 2H, H-11, H-11'), 6.05-5.93 (m, 1H, H-4), 5.77-5.66 (m, 1H, H-3), 4.85 (d, J_1=2.77 Hz, 1H, H-2), 4.22 (tt, J_1=8.00, J_2=5.00, J_3=J_4=4.20 Hz, 1H, H-6), 3.95 (dd, J_1=13.76, J_2=7.99 Hz, 1H, H-7), 3.78 (dd, J_1=13.89, J_2=4.60 Hz, 1H, H-7_A), 3.18 (s, 3H, $-OCH_3$), 2.15-2.04 (m, 2H, H-5, H-5_A)

^{13}C NMR (50 MHz) δ(ppm) korelacja w oparciu o ^{13}C DEPT 135°

168.09 (C-8,C-8'), 133.93 (C-10,C-10')131.76 (C-9, C-9'), 127.89 (C-3), 125.33 (C-4), 123.21 (C-11, C-11') 95.40 (C-2), 64.37 (C-6), 54.65 (OCH_3), 41.66 (C-7), 28.56 (C-5)

IR (w KBr)

3037.6, 2952.7, 2626.5, 1703.1, 1442.6, 1406.6, 1337.0, 1310.8, 1225.7, 1190.8, 1113.5, 1072.4, 1048.9, 1027.1, 965.9, 907.9, 873.9, 797.5, 726.9, 530.1

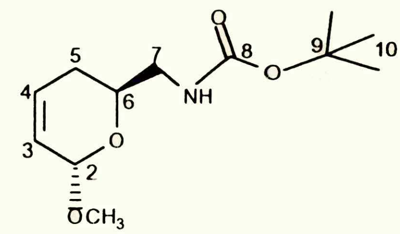
*Otrzymywanie (2S)-metoksy-(6S)-(N-t-butoksykarbonylo)aminometylo-5,6-dihydro-2H-piranu (**98**)*

Metoda A

Do suchej kolby o pojemności 25 ml zaopatrzonej w mieszadło magnetyczne odważono 2.25 g (17.6 mmol) naftalenu, przekrystalizowanego z heksanu. W atmosferze argonu dodano 390 mg (17.0 mol) sodu oraz 15 ml DME (destylowanego znad stopu NaK) otrzymując roztwór o stężeniu 1M.[199] Po 2 godzinach mieszania w temperaturze pokojowej, mieszaninę reakcyjną schłodzono do -5°C i powoli wkraplano chłodny roztwór 700.0 mg (1.76 mmol) pochodnej N-Boc-tosylowej **100** w 2 ml DME. Całość mieszano około 10-15 min, po czym przerwano reakcję dodaniem kropli wody . Aminę wydzielono przez ekstrakcję eterem (3 x 50 ml). Fazę eterową przemyto $NaHCO_3$ aq i suszono $MgSO_4$. Po odsączeniu środka suszącego i odparowaniu rozpuszczalników, pozostałość chromatografowano, stosując jako eluent H:O (8:2→6:4). Otrzymano 227.1 mg związku (2S,6S)-**98** (wyd. 53.0%).

Metoda B

Pochodną ftalimidową (2S,6S)-**101** (400.0 mg, 2.77 mmol) rozpuszczono w 40 ml bezwodnego metanolu a następnie dodano 15 ml 5N (75.0 mmol) roztworu CH_3NH_2 w metanolu i mieszano przez 16 godzin w temperaturze pokojowej. [200] Po odparowaniu rozpuszczalników pod próżnią, dodano 40 ml nasyconego $NaHCO_3$ aq oraz 670.0 mg (3.05 mmol) Boc_2O w 40 ml octanu etylu. Po 6 godzinach mieszania w temperaturze pokojowej, rozdzielono warstwy, fazę organiczną przemyto wodą, solanką, a następnie suszono siarczanem magnezu. Po odsączeniu i odparowaniu, pozostałość chromatografowano stosując jako eluent H:O (8:2→6:4). Otrzymano 160.2 mg związku (2S,6S)-**98** (wyd. 45.0%).



$[\alpha]_D^{22}$ = +1.98° (c = 1.41, CH_2Cl_2)

(2S,6S)-**98**

^{1}H NMR (200 MHz) δ(ppm)

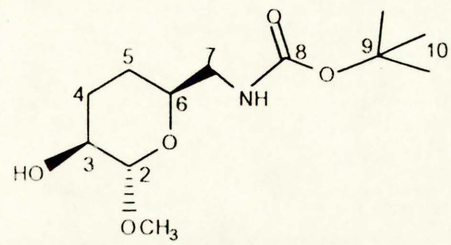
6.06-5.93 (m, J_1=9.98 Hz, 1H, H-4), 5.79-5.66 (m, J_1=10.17 Hz, 1H, H-3), 4.88 (bs, 1H, NH), 4.85 (d, J_1=2.53, 1H, H-2), 3.95 (dq, J_1=14.45, J_2=13.55, J_3=10.64, J_4=3.48 Hz, 1H, H-6), 3.50-3.89 (m, 1H, H-7), 3.42 (s, 3H, $-OCH_3$), 3.25-3.05 (m, 1H, H-7_A), 2.09-1.91 (m, 2H, H-5, H-5_A), 1.44 (s, 9H, 3 x $-CH_3$ (10))

^{13}C NMR (50 MHz) δ(ppm)

150.10 (C-8), 128.47 (C-3), 125.29 (C-4), 112.34 (C-9), 95.69 (C-2), 65.72 (C-4), 55.14 (OCH_3), 44.46 (C-7) 28.41 (3 x C-10), 27.35 (C-5)

*Otrzywywanie (2S)-metoksy-(3S)-hydroksy-(6S)-(N-t-butoksykarbonylo)amino-metylo-3,4,5,6-tetrahydropiranu (**102**)*

Do roztworu 2,3-dimetylobutenu-2 (0.7 ml, 6 mmol) w eterze dietylowym (20 ml) dodano w temperaturze -5°C kompleks borowodoru z siarczkiem dimetylu (BMS, 0.58 ml, 5.8 mmol). Mieszninę reakcyjną utrzymano w temperaturze -5-0°C przez 3 godziny, a następnie schłodzono do -25°C i wkroplono addukt (2S,6S)-**98** (468.0 mg, 1.9 mmol), rozpuszczony w 5 ml eteru, nie przekraczając temperatury -20°C. Po 3 godzinach mieszania w temperaturze -25°C, dodano 1 ml metanolu a następnie mieszaninę 30% H_2O_2 i 30% NaOH aq (1:1; v/v, 2 ml). Po ogrzaniu mieszaniny reakcyjnej do temperatury pokojowej, kontynuowano mieszanie przez 2 godziny, a następnie dodano 50 ml octanu etylu. Warstwę organiczną przemyto wodą (2 x 50 ml), suszono $MgSO_4$ i odparowano rozpuszczalniki pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość chromatografowano eluentem H:O (1:1→4:6), otrzymując 249.5 mg (60%) alkoholu (2S,3S,6S)-**102** (wyd. 60%).



(2S,3S,6S)-**102**

^{1}H NMR (200 MHz) δ(ppm)

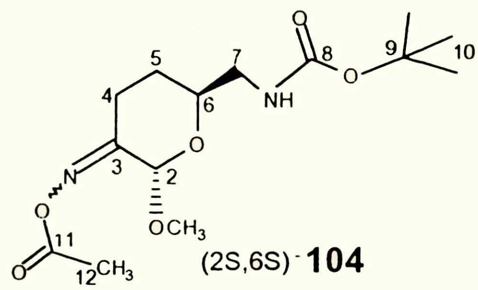
4.94 (bs, 1H, NH zanik po dodaniu D_2O), 4.55 (s, 1H, H-2), 3.83 (dq, J_1=11.11, J_2=7.96, J_3=J_4 ≈3.5 Hz, 1H, H-6), 3.65 (s, 1H, H-3, zmiana w q J_1=4.49, J_2=1.76 Hz, po dodaniu D_2O), 3.45-3.23 (m, 1H, H-7), 3.38 (s, 3H, -OCH_3), 3.05 (ddd, J_1=13.9, J_2=7.75, J_3=5.07 Hz, 1H, H-7_A, zmiana w dd J_1=13.7, J_2=5.0 Hz po dodaniu D_2O), 2.10 (bs, 1H, C_3-OH zanik po dodaniu D_2O), 2.01 (ddd, J_1=13.76, J_2=4.92, J_3=2.81 Hz, 1H, H-5), 1.87 (ddd, J_1=14.62, J_2=4.92, J_3=2.81 Hz, 1H, H-5_A), 1.82-1.55 (m, 2H, H-4, H-4_A), 1.45 (s, 3H, 3x -CH_3(10))

^{13}C NMR (50 MHz) δ(ppm) korelacja w oparciu o ^{13}C DEPT 135° i ^{13}C DEPT 45°C

156.08 (C-8), 120.29 (C-9), 100.82 (C-2), 67.68 (C-3), 65.55 (C-4), 54.70 (OCH_3), 44.98 (C-7), 28.39 (3 x C-10), 24.98 (C-4), 22.05 (C-5)

*Otrzymywanie mieszaniny octanów (2S)-metoksy-3-(N-acetoksyimino)-(6S)-(N-t-butoksykarbonylo)aminometylo-3,4,5,6-tetrahydropiranu (***104***)*

Do roztworu alkoholu (2S,3S,6S)-**102** (153.2, mg 0.59 mmol) w CH_2Cl_2 (5 ml), dodano dokładnie zmielony chlorochromian pirydyny (PCC, 38.12 mg, 1.77 mmol) ze zmielonymi sitami molekularnymi 4A (około 600 mg). Po 1.5 godziny mieszania w temperaturze pokojowej, reakcja dobiegła końca (płytki TLC). Następnie dodano 30 ml eteru i całość przesączono przez 5 cm żelu krzemionkowego. Po przemyciu kolumny 20 ml eteru, przesącz odparowano, a pozostałość rozpuszczono w suchym metanolu. Chlorowodorek hydroksyloaminy (82.4 mg, 1.18 mmol) i węglanu potasu (163.5 mg, 1.18 mmol) dodano w jednej porcji, a następnie mieszano przez 16 godzin w temperaturze pokojowej. Po odparowaniu metanolu pozostałość rozpuszczono w chlorku metylenu (1.5 ml), dodano 162 ml (1.18 mmol) trietyloaminy, 92 ml (0.97 mmol) bezwodnika octowego oraz kryształek DMAP. Po godzinie mieszania w temperaturze pokojowej mieszaninę reakcyjną dokładnie odparowano a pozostałość chromatografowano używając jako eluentu mieszaniny H:O (7:3→1:1). Otrzymano 120.5 mg mieszaniny octanów (2S,6S)-**104** (wyd. 64.5%).



(2S,6S)-**104**

[1]H NMR (200 MHz) δ(ppm)

5.06 (s,1H, H-2), 4.97-4.85 (m, 1H, NH), 4.21-4.06 (m, 1H, H-6), 3.42 (s, 3H, -OCH_3), 3.38-3.01 (m, 2H, H-7, H-7_A), 2.49-2.27 (m, 2H, H-4, H-4_A), 2.19 (s, 3H, -CH_3 (12)), 1.96-1.51 (m, 2H, H-5, H-5_A), 1.45 (s, 3H, 3 x -CH_3 (10))

[13]C NMR (50 MHz) δ(ppm)

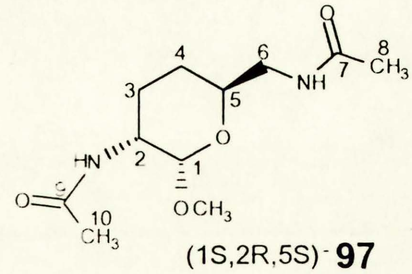
168.41 (C-11), 161.00 (C-8), 155.98 (C-3), 97.60 (C-2), 79.47 (C-9), 67.89 (C-6), 54.77 (OCH_3), 44.15 (C-7), 28.32 (3 x C-10), 27.50 (C-4), 20.72 (C-5), 19.49 (C-12)

IR (film)

2975.9, 2932.1, 1772.0, 1713.0, 1518.3, 1433.4, 1367.3, 1218.5, 1172.9, 1106.8, 1044.3, 973.8, 929.1, 870.5, 608.9

*Otrzymywanie 2,6-diamino-2,3,4,6-tetradeoksy-α-D-erytro-heksozy (***97***) (purpurozamina C)*

Do roztworu mieszaniny octanów (2S,6S)-**104** (100 mg, 0.32 mmol) w tetrahydrofuranie (2 ml) dodano w temperaturze -50°C kompleks borowodoru z THF (0.9 ml, 0.9 mmol) i całość mieszano w temperaturze -50°C przez 8 godzin, a następnie przez 16 godzin w temperaturze pokojowej. Nadmiar diboranu rozłożono metanolem (1 ml), rozpuszczalnik odparowano, a do pozostałości dodano kwas trifluorooctowy (0.5 ml) i pozostawiono w temperaturze pokojowej na 1 godzinę. Po odparowaniu TFA, pozostałość rozpuszczono w chlorku metylenu (1.5 ml), dodano 176 ml (1.28 mmol) trietyloaminy, 100 ml (1.06 mmol) bezwodnika octowego oraz kryształek DMAP. Po godzinie mieszania w temperaturze pokojowej, mieszaninę reakcyjną dokładnie odparowano i chromatografowano, używając jako eluenta mieszaniny CH:M (99.5:0.5→99:1). Otrzymano 46.3 mg krystalicznego glikozydu metylowego 2,6-N,N-diacetylo-α-D-purpurozaminy C **97**. (wyd. całk. 59.9%)



$[\alpha]_D^{20}$ = +164.87° (c=0.41, MeOH); t.t. 200-202°C (aceton)

Lit.[171] $[\alpha]_D^{20}$ = +166° (c=0.8, MeOH); t.t. = 195-197°C

Lit.[168] $[\alpha]_D^{20}$ = +161° (c=0.9, MeOH); t.t. = 200-208°C

(1S,2R,5S)- **97**

^{1}H NMR (200 MHz) δ(ppm)

5.92-5.71 (m, 1H, NH), 5.64 (d, J_1=8.64 Hz, 1H, NH), 4.56 (d, J_1=3.20 Hz, 1H, H-1), 4.02 (ddd, J_1=9.24, J_2=5.55, J_3=3.56 Hz, 1H, H-5), 3.82-3.65 (m, 1H, H-2), 3.50 (ddd, J_1=13.86, J_2=6.51, J_3=3.30 Hz, 1H, H-6), 3.34 (s, 3H, OCH_3), 3.11 (ddd, J_1=13.86, J_2=7.33, J_3=5.47 Hz, 1H, H-6'), 1.98 (s, 3H, $-CH_3$ (10)), 1.95 (s, 3H, $-CH_3$ (8)), 1.82-1.39 (m, 4H, H-3, H-3', H-4, H-4')

^{13}C NMR (50 MHz) δ(ppm)

170.06 (C-7), 169.52 (C-9), 98.09 (C-1), 67.09 (C-2), 54.74 (OCH_3), 47.59 (C-5), 43.18 (C-6), 27.25 (C-3), 24.29 (C-4), 23.46 (C-8), 23.27 (C-10)

EIMS (m/z) (%)

245$(M+H)^+$(0.8), 213$(M-OCH_3)^+$(5), 135(33), 172(10), 153(9), 141(13), 125(91), 112(46), 100 (100), 85(37), 58 (22), 43 (40)

LSIMS (+) NBA 8 kV (%)

267$(M+Na)^+$(94), 245$(M+H)^+$(32), 213(34), 137(27), 109(45), 95(77), 84(78), 81(100)

EIHR

Obliczono dla $C_{11}H_{20}N_2O_3$ $(M+H)^+$	245.15020
Oznaczono	245.1509
Obliczono dla $C_{10}H_{17}N_2O_3(M-OCH_3)^+$	213.12310
Oznaczono	213.1230

IR (w KBr)

3307.9, 3090.7, 2925.7, 2835.0, 1644.1, 1553.9, 1437.0, 1372.1, 1287.0, 1180.9, 1124.6, 1092.3, 1059.0, 1044.2, 907.5, 716.1, 594.3

VI. LITERATURA CYTOWANA

1. Jurczak, J.; Pikul, S.; Bauer, T. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 447.
2. Pikul, S.; Raczko, J.;, Ankner, K.; Jurczak, J. *J.Am.Chem.Soc.* **1987**, *109*, 398.
3. Jurczak, J.; Gołębiowski, A. *Chem.Rev.* **1989**, *89*, 149.
4. Jurczak, J.; Gołębiowski, A. *Studies in Natural Products Chemistry*, Atta-ur-Rahman, Ed.; Elsevier, Amsterdam, **1989**, Vol. 4C, str. 111-156.
5. Gołębiowski, A.; Jurczak, J. *Recent Progress in the Chemical Synthesis of Antibiotics*, Lukacs, G.; Ohno, M., Eds.; Springer, Berlin, **1990**, str.365-386.
6. Jurczak, J.; Gołębiowski, A. *Antibiotics and Antiviral Compounds*, Krohn, K.; Kirst, H.; Maas, H.; Eds.; VCH, Weinheim, **1993**, str.343-357.
7. Gołębiowski, A.; Jurczak, J. *Synlett* **1993**, 241.
8. Kiciak, K.; Jacobson, U.; Gołębiowski, A.; Jurczak, J. *J.Polish J.Chem.* **1994**, *68*, 99.
9. Jurczak, J.; Zamojski, A. *Tetrahedron* **1972**, *28*, 1505.
10. Jurczak, J.; Tkacz, M. *J.Org.Chem.* **1979**, *44*, 3347.
11. Oppolzer, W.; Chapuis, C.; Bernardinelli, G. *Helv.Chim.Acta* **1984**, *67*, 1397.
12. Oppolzer, W. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 1969.
13. Oppolzer, W. *Pure Appl.Chem.* **1990**, *62*, 1241.
14. Kim, B.H.;, Curran, D.P. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 293.
15. Bauer, T.; Chapuis, C.; Kozak, J.; Jurczak, J. *Helv.Chim.Acta* **1989**, *72*, 482.
16. Bauer, T.; Kozak, J.; Chapuis, C.; Jurczak, J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 1178.
17. Hanessian, S.; *Total Synthesis of Natural Products. The Chiron Approach*, Baldwin, J.E. Ed. Pergamon Press, Oxford, England, **1983**.
18. Markwald, W.; Ber. **1904**, *37*, 1368.

19. Bonner, W.A., *Studies in Physical and Theoretical Chemistry*, **1979**, Vol.7, str.5.
20. Morrison, J.D.; Mosher, H.S. *Asymmetric Organic Reactions*, Prentice Hall, **1971**.
21. Konował, A.; Jurczak, J.; Zamojski, A.; *Roczniki Chem.* **1968**, *42*, 2045.
22. Zamojski, A.; Konował, A.; Jurczak, J.; *Roczniki Chem.* **1970**, *44*, 1981.
23. Achmatowicz Jr. O.; Jurczak, J.; Pyrek, J.S.; *Roczniki Chem.* **1975**, *49*, 1831.
24. Arnold, D.R. *Adv. Photochem.* **1968**, *6*, 301.
25. Klimova, E.J.; Arbuzov, Y.A. *Dokl.Akad.Nauk SSSR* **1966**, *167*, 1060; *Chem.Abstr.* **1966**, *65*, 3736.
26. Snider, B.B. *Acc.Chem.Res.* **1980**, 13, 426-432.
27. White, W.L.; Ricciardelli, K.L.; Chagutura, M.K., U.S. Pat. 4,704,161; Chem.Abstr. **1988**, *108*, 55499.
28. Hoefnagel, A.J.; Peters, J.A.; Bekkum, H. *Recl.Trav.Chim. Pays-Bas* **1988**, *107*, 242.
29. Kelly, T.R.; Schmidt, T.E.; Haggerty, J.G. *Synthesis* **1972**, 544.
30. Vogel, A.I. "*Practical Organic Chemistry*" 5rd Ed., Longmans, Green & Co., London **1989** str.591.
31. Fernandez, F.; Garcia, G.; Rodriguez J.E.*Synt. Commun.* **1990**, *20*, 2837.
32. Jurczak, J., Zamojski, A. *Roczniki Chem.* **1970**, *44*, 2257.
33. Kornblum, N.; Frazier, H.W. *J.Am.Chem.Soc.* **1966**, *88*, 865.
34. Whitesell, J.K.; Lawrence, R.M.; Chen, H.H. *J.Org.Chem.* **1986**, *51*, 4779.
35. Červinka, O.; Svatoš, A.; Masojidkova' M. *Collect.Czech.Chem.Commun.* **1990**, *55*, 491.
36. Freund, R.; Mahboohi, S.; Noack, K.; Schönholzer, P.; Bernauer, K. *Helv.Chim. Acta* **1990**, *73*, 439.
37. Červinka, O.; Svatos, A.; Trska, P., Pech, P. *Collec.Czech.Chem. Commun.* **1990**, *55*, 230.

38. Jurczak, J. *Polish J.Chem.* **1979**, *55*, 209.

39. David, S.; Eustache, J.; Lubineau, A. *J.Chem.Soc. Perkin Trans. I* **1974**, 2274.

40. David, S.; Lubineau, A.; Thieffry, A. *Tetrahderon* **1978**, *34*, 299.

41. David, S.; Lubineau, A.; Vatele, J.M. *J.Chem.Soc., Chem.Commun.* **1978**, 535.

42. David, S.; Eustache, J.; Lubineau, A. *J.Chem.Soc. Perkin Trans. I* **1979**, 1975.

43. David, S.; Eustache, J. *J.Chem.Soc. Perkin Trans. I* **1979**, 2230.

44. David, S.; Eustache, J. *J.Chem.Soc. Perkin Trans. I* **1979**, 2521.

45. Quimpere, M.; Jankowski, K. *J.Chem.Soc., Chem.Commun.* **1987**, 676.

46. Terada, M.; Mikami, K.; Nakai, T. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 935.

47. Green, B.S.; Hagler, A.T.; Robinsohn, Y.; Rejto, M. *Isr.J.Chem.* **1977**, *15*, 124.

48. Jarosz, S.; Zamojski, A. *Tetrahedron* **1982**, *38*, 1453.

49. Gotthardt, H.; Lenz, W. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 2879.

50. Jarosz, S.; Zamojski, A. *Tetrahedron* **1982**, *38*, 1447.

51. Zamojski, A.; Koźluk, T. *J.Org.Chem.* **1977**, *42*, 1089.

52. Hoffman, H.M.R. *Angew.Chem., Int. Ed. Engl.* **1969**, *8*, 556.

53. Achmatowicz, Jr. O.; Sechner, B.; *J.Org.Chem.* **1972**, *37*, 964.

54. Corey, E.J.; Ensley, E.J. *J.Am.Chem.Soc.* **1975**, *97*, 6908.

55. Whitesell, J.K.; Bhattacharya, A.; Aguilar, D.A.; Henke, K.J. *J.Chem.Soc., Chem. Commun.* **1982**, 989.

56. Whitesell, J.K.; Bhattacharya, A.; Buchanan, C.M.; Chen, H.H.; Deyo, D. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 2993.

57. Whitesell, J.K.; Lawrence, R.M.; Chen, H.H. *J.Org.Chem.* **1986**, *51*, 4779.

58. Oppolzer, W.; Chapuis, C.; Guo Mao Dao; Reichlin, D.; Godel, T. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 4781.

59. Oppolzer, W.; Chapuis, C.; Bernardinelli, G. *Helv.Chim.Acta* **1983**, *66*, 2358.

82. Hoefnagel, A.J., Peters, J.A.;Bekkum. H; *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1988**, *107*, 242.

83. Bigi, F.; Casnati. G.; Sartori, G.; Dalprato. C.; Bortolini. R. *Tetrahedron Asymmetry* **1990**, *1*, 861..

84. Casiraghi, G.; Casnati. G.; Cornia, M.; Pochini, A.; Puglia, G.; Santori. G.; Ungaro, R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1978**, 318.

85. Bigi. F.; Santori. G.; Maggi. R.; Cantarelli. E.; Galaverna. G. *Tetrahedron Asymmetry* **1993**, *4*, 2411

86. Duthaler, R. O.; Hafner. A, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, *807*.

87. Morrison, J.D. *Asymmetric Synthesis*, Morison, J.D., Ed.; Academic Press: New York, **1984**.

88. Ihara, H.; Fukumato, K. *Studies in Natural Products Chemistry*, Atta-ur-Rahman, Ed.; Elsevier, Amsterdam, **1993**, *13*, 53.

89. Davies, S.G. *Chem.Ber.* **1989**, *25*, 268.

90. Curran, D.P.; Kim, B.H.; Daugherty, J.; Heffner, T.A. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3555.

91. Curran, D.P.; Kim, B.H.; Piyasena, H.P.; Loncharich, R.J.; Houk, K.N. *J.Org.Chem.* **1987**, *52*, 2137.

92. Kim, B.H.; Lee, J.Y.; Kim, K.; Whang, D. *Tetrahedron Asymmetry* **1991**, 2, 27.

93. Kim, B.H.; Lee, J.Y. *Tetrahedron Asymmetry* **1991**, *2*, 1359.

94. Kim, B.H.; Lee, J.Y. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2557.

95. Vallagarda, J.; Hacksell, U. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5625 oraz corrigendum section of *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7136.

96. Oppolzer, W.; Rodriguez, I.; Blagg, J.; Bernardinelli, G. *Helv.Chim.Acta.* **1989**, *72*, 123.

97. Oppolzer, W.; Poli, G.; Starkemann, G.; Bernardinelli, C. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3559.

98. Oppolzer, W.; Lienard, P.*Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4321.

99. Iseki, K.; Oishi, S.; Kabayashi, Y. *Chem.Lett.* **1994**, 1135.

100. Gouverneur, V.; Dive, G.; Ghoses, L. *Tetrahedron Asymmetry* **1991**, *1*, 363.

101. Binger, P.; Schafer, B. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 529.

102. Oppolzer, W.; Poli, G.; Kingma, A.J.; Starkemann, C.; Bernardinelli, G. *Helv.Chim.Acta,* **1987**, *70*, 2201.

103. Oppolzer, W.; Poli, G. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4717.

104. Oppolzer, W.; Mills, R.J.; Pachinger, W.; Stevenson, T. *Helv.Chim.Acta* **1986**, *69*, 1542.

105. Oppolzer, W.; Mills, R.J.; Reglier, M. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 183.

106. Curran, D.P.; Shen, W.; Zhang, J.; Heffner, T.A. *J.Am.Chem.Soc.* **1990**, *112*, 6738.

107. Differding, E.; Lang, R.W. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6087.

108. Yokomatsu, T.; Iwasawa, H.; Shibuya, S. *J.Chem.Soc. Chem.Commun.* **1992**, 728.

109. Oppolzer, W.; Tamura, O. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 991.

110. Oppolzer, W.; Tamura, O.; Deerberg, J. *Helv.Chim.Acta* **1992**, *75*, 1965.

111. Oppolzer, W.; Cintas-Moreno, P.; Tamura, O. *Helv.Chim.Acta* **1993**, *76*, 187.

112. Sultam (2R)-**4** oraz jego enancjomer (2S)-**5** są dostępne w skali wielokilogramowej i rozprowadzane przez firmy *Synthesis Ireland Ltd.*, Dublin/Irlandia *Oxford Asymmetry Ltd.*, Abingdon, Oxon/Anglia oraz SAF BULK *Chemicals*/Japonia.

113. Thom, C.; Kocieński, P. *Synthesis* **1992**, 582.

114. Lee, J.Y.; Chung, Y.J.; Kim, B.H.; *Synlett* **1994**, 197.

115. Garner, P.; Ho, W.B.; Grandhee, S.K.; Youngs, W.J.; Kennedy, V.O. *J.Org.Chem.* **1991**, *56*, 5893.

116. Josien, H.; Martin, A.; Chassaing, G. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6547.

117. Gouverneur, V.; Dive, G.; Ghoses, L. *Tetrahedron Asymmetry* **1991**, *2*, 1173.

118. Oppolzer, W.; Starkemann, C. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2439.

119. Zoretic, P.A.; Weng, X.; Biggers, C.K.; Biggers, M.S.; Caspar, M.L.; Davis, D.G. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2637.
120. Oppolzer, W.; Moretti, R.; Thomi, S. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5603.
121. Oppolzer, W.; Lienard, P. *Helv.Chim.Acta* **1992**, *75*, 2572.
122. Waldman, H. *Synthesis* **1994**, 535-551.
123. Bartlett, P.O.; Knox, L.H. *Org.Synth. Coll.* **1973**, *Vol.V*, 196.
124. Towson, J.C.; Weismiller, M.C.; Sankarlal, G.; Sheppard, A.C.; Davis, F.A.; Magee, D.I.; Boeckman, Jr. R.K. *Org.Synth. Coll. Vol.* 69, **1990**, 158.
125. Weismiller, M.C.; Towson, J.C.; Davis, F.A.; Magee, D.I.; Boekman, Jr. R.K. *Org.Synth.Coll. Vol.* 69, **1990**, 154.
126. Oppolzer, W.; Barras, J.P. *Helv.Chim.Acta* **1987**, *70*, 1666.
127. Daumas, M.; Vo-Quang, Y.; Vo-Quang, L.; Le Goffic, F. *Synthesis* **1989**, 64.
128. "HyperChem" - *Program for Molecular Modelling*, **1992,** *Autodesk Inc.*
129. Norrby, P.O.; Kolb, H.C.; Sharpless, K.B. *J.Am.Chem.Soc.* **1994**, *116*, 8470.
130. Kolb, H.C.; Van Nieuwenhze, M.S.; Sharpless, K.B. *Chem.Rev.* **1994**, 2483-2547.
131. Jurczak, J.; Bauer, T.; Gołębiowski, A. *Bull.Pol.Acad.Chem.* **1985**, *33*, 397.
132. Gero, S.D.; Guthrie, R.D. *J.Chem.Soc. (C)*, **1967**, 1761.
133. Jurczak, J. *J.Pol. J.Chem.* **1979,** *53*, 2539.
134. Bednarski, M.; Danishefsky, S. *J.Am.Chem.Soc.* **1983**, *105*, 3716.
135. Jurczak, J.; Gołębiowski, A.; Bauer, T. *Synthesis* **1985**, 928.
136. Bauer, T.; Kozak, J.; Chapuis, C.; **Jeżewski, A.**; Jurczak, J. w druku oraz Chapuis, C.; Rzepecki, P.; Bauer, T.; Jurczak, J. w druku.
137. Chapuis, C. Ph.D. Thesis, Universite de Geneve, **1984**, N° 2144, pp. 46,51,55,56.
138. Pindur, U.; Lutz, G.; Fischer. G.; Massa, W.; Schnoder, L.; Schollmeyer, D. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 2863.

139. Mohamadi, F.; Richards, N.; Guada, W.; Liskamp, R.; Lipton, M.; Canfield, C.; Chang, G.; Hendrickson, T.; Still, W.C. *J. Comput. Chem.* **1990**, *11*, 440 oraz Gajewski,J.; Gilbert, K.E.; Mc Kelevey, J. *J. Adv. Mol. Mod.* **1990**, *2*, 65.

140. Zamojski, A.; Banaszek, A.; Grynkiewicz, G. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1982**, *40*, 1.

141. David, S.; Lubineau, A.; Vatele, J.M. *Nouv. J. Chim.* **1980**, *4*, 547.

142. Danishefsky, S.; Kerwin, Jr., J.F.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 358.

143. Danishefsky, S.; Kerwin, Jr., J.F.; *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1597.

144. Danishefsky, S.; Maring, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1269.

145. Aben, R.W.; Scheeren, H.W. *J. Chem. Soc. Perkin I* **1979**, 3132.

146. Emde, H.; Domsch, D.; Feger, H.; Frick, U.; Götz, H.; Hergott, H.; Hofmann, K.; Kober, W.; Krägeloh, K.; Oesterle, T.; Steppan, W.; West W.; Simchen, G. *Synthesis* **1982**, 1.

147. Jurczak, J. Bauer, T.; Prokopowicz, P.; Piechota, K. wyniki nieopublikowane

148. Hoyer, T.; Kjær, A.; Lykkesfeldt, J. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1991**, *56*, 1042.

149. Mori, K. *Agrig. Biol. Chem.*, **1976**, *40*, 1617.

150. De Clercq, P.; Mijngheer, R. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1978**, *87*, 495.

151. Mori, K.; Sasaki, M.; Tamada, S.; Suguro, T.; Masuda, S. *Tetrahedron* **1979**, *35*, 1601.

152. Corey, E.J.; Shirahama, H.; Yamamoto, H.; Terashima, S.; Venkateswarlu, A.; Schaaf, T.K. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 1490.

153. Brown, H.C.; Kim, S.C. *Synthesis* **1977**, 635.

154. Birch, A.J.; Smith, H. *Quart. Rev. (London)*, **1958**, *12*, 17.

155. Bhandari, K.; Sharma, V.L.; Chatterjee, S.K. *Chem. Ind. (London)*, **1990**, 547.

156. Brown, H.C.; Narasimhon, S.; Choi, Y.M. *Synthesis* **1981**, 441 oraz 996.

157. Krishnamurthy, S.; *Tetrahderon Lett.* **1982**, *23*, 3315.

158. Bonnat, M.; Hercouet, A.; Le Corre, M. *Synth. Commun.* **1991**, *21*, 1579.

159. Nagata, Y.; Dohmaru, T.; Tsurugi, J. *Chem. Lett.* **1972**, 989.

160. Benkeser, R.A.; Li, G.S.; Mozdzen, E.C. *J. Organomet. Chem.* **1979**, *178*, 12.

161. Hutchins, R.O.; Learn, K.; El-Telbany, F.; Stercho, Y.P. *J. Org.Chem.* **1984**, *49*, 2438.

162. Akabori, S.; Takanohashi, Y. *Chem. Lett.* **1990**, 251.

163. Sidgewick, N.V. *The Organic Chemistry of Nitrogen*, 3rd Ed., Clarendon Press, Oxford, **1966**, str.234-235.

164. Broadbent, H.S.; Campbell, G.C.; Bartley, W.J.; Johnson, J.H. *J.Org.Chem.* **1959**, *24*, 1847.

165. Sekiya, M.; Ito, K. *Chem.Pharm.Bull. Japan* **1966**, *14*, 996.

166. Sekiya, M.; Tomie, M. *Chem.Pharm.Bull. Japan* **1967**, *15*, 238.

167. Gilman, H.; Jones, R.G. *J.Am.Chem.Soc.* **1948**, *70*, 1281.

168. Cooper, D.J.; Yudis, M.D.; Guthrie, R.D.; Prior, A.M. *J. Chem. Soc. C* **1971**, 960.

169. Cooper, D.J., Daniels, P.J.L.; Yudis, M.D.; Marigliano, H.M.; Guthrie, R.D.; Bukhari, S.T.K. *J. Chem. Soc. C* **1971**, 3126.

170. Guthrie, R.D.; Williams, G.J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1971**, 923.

171. Umezawa, S.; Tsuchiya, T., Okazaki, Y. *Bull. Chem. Soc. Jap.* **1971**, *44*, 3494.

172. Umezawa, S.; Okazaki, Y.; Tsuchiya, T. *Bull. Chem. Soc. Jap.* **1972**, *45*, 3619.

173. Cleophax, J.; Leboul, J.; Olesker, A.; Géro, S.D. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 4911.

174. Cleophax, J.; Gero, S.D.; Jegou-Aumont, E.; Leboul, J.; Mercier, D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1975**, 11.

175. Cleophax, J.; Olesker, A.; Rolland, A.; Gero, S.D. *Tetrahedron* **1977**, *33*, 1303.

176. Brimacombe, J.S., Da'aboul, J.; Tucker, L.C.N. *J. Chem. Soc. Perkin I* **1974**, 263; **1975**, 979.
177. Brimacombe, J.S., Hunedy, F.; Hather, A.M.; Tucker, L.C.N. *Carbohydrate Res.* **1979**, *68*, 231.
178. Rakhit, S.; Georges, M. *J. Carbohydr. Nucleos. Nucleot.* **1975**, *2*, 153.
179. Ohashi, Y., Okuno, S.; Takeda, K.; Ito, Y. *Carbohydrate Res.* **1978**, *67*, 503.
180. David, S.; Lubineau, A.; Géro, S.D. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4986.
181. Deushi, T.; Yamaguchi, T.; Kamiya, K.; Iwasaki, A.; Mizoguchi, T.; Nakayama, M.; Watanabe, I.; Itoh, H.; Mori, T. *J. Antibiot.* **1980**, *33*, 1274.
182. Gołębiowski, A.; Jacobsson, U.; Chmielewski, M.; Jurczak, J. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 599.
183. Chmielewski, M.;Konował, A.;Zamojski, A. *Carbohydrate Res.* **1979,** *70*, 275. oraz Miljković, M.; Gligorijevic, M.; Gilisin, D. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3223
184. Czernecki, S.; Georgoulis, S.; Stevens, C.L., Vijayakumaran, K. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1699.
185. Lichtenthaler, F.W.; Kaji, E.; Weprek, S. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3505.
186. Lemieux, R.U.; James, K.; Nagabhushan, T.L.; Ito, Y. *Can. J. Chem.* **1973,** *51*, 33.
187. Perrin, D.D.; Armarego, W.L.F.; Perrin, D.R. *Purification of Laboratory Chemicals*, Ed. Pergamon Press, **1980**.
188. Still, W.C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2939.
189. Montagna, A.E.; Hirsch, D.H. U.S.Pat., **1959**, *2, 905,* 772; Chem.Abstr. **1960**, *54*, 2168.
190. Vandewalle, M.; Van der Eycken, J.; Oppolzer, W.; Vullioud, C. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 4035.
191. Vogel, A.I. *"Practical Organic Chemistry"* 5rd Ed., Longmans, Green & Co. London 1989 str. 593.
192. Freund, R.; Allagiannis, C.; Schönholzer, P.; Bernauer, K. *Helv. Chim. Acta*, **1994**, *77*, 615.

193. Barry, J.; Kagan, H.B. *Synthesis* **1981**, 453.

194. Noe, C.R.; Knollmüller, M.; Steinbauer, G.; Wagner, E.; Kütner, H.; Ettmayer, P.; Völlenkle, H. *Monatsh. Chem.* **1991**, *122*, 299.

195. Mulzer, J.; Aggermann, A. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 2843.

196. Regeling, H.; Chittenden, G.J.F. *Carbohydrate Res.* **1991**, *216*,79.

197. Henry, J.R.; McIntosh, L.R.; McIntosh, M.C.; Scola, P.M.; Haris, Jr. G.Q.; Weinreb, S.M. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5709.

198. Chmielewski, M.; Jurczak, J.; Zamojski, A. *Tetrahedron* **1978**, *34*, 2977.

199. Ji, S.; Gortler, S.; Warring, A.; Battisti, A.; Bank, S.; Closson, W.D.; Wriede, P.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5311 oraz Stork, G.; Mah, R. *Heterocycles* **1989**, *28*, 723.

200. Motawia, M.S.; Wimgel, J.; Abdel-Megid, A.; Pedersen, E.B. *Synthesis* **1989**, 384.